

Ofatumumab: State of the art 2024 – Kde jsme nyní a kam směřujeme

Ofatumumab: State of the art in 2024 – Where are we now and where are we going

Souhrn

Ofatumumab představuje první plně humánní anti-CD20 monoklonální protilátku, vyvinutou pro subkutánní autoaplikaci v měsíčních intervalech. Je určen k terapii aktivní relabující-remitující RS (RR-RS) a u pacientů se známkami nepříznivé prognózy nemoci ho lze uplatnit v první linii léčby. V registračních klinických studiích prokázal jasnou superioritu oproti teriflunomidu a data z extenzí klinických hodnocení potvrzují jeho setrvalou účinnost, příznivý bezpečnostní profil i vysokou míru adherence pacientů k léčbě. Z pohledu pacienta se jedná o atraktivní možnost terapie vysoce účinným lékem s jednoduchou podkožní aplikací v domácím prostředí, bez nutnosti premedikace. Ofatumumab splňuje předpoklady moderní farmakoterapie a je jedním z průlomových přípravků, který může významně zlepšit prognózu pacientů s RR-RS.

Abstract

Ofatumumab represents the first fully human anti-CD20 monoclonal antibody, developed for subcutaneous self-administration once a month. It is indicated for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) and can be used as a first-line therapy in patients with negative prognostic factors suggestive of an unfavorable disease course. Ofatumumab demonstrated clear superiority over teriflunomide in registration clinical trials and long-term data from open-label extension studies which confirmed its sustained efficacy, favorable safety profile, and also a high level of patient compliance. From the patient's point of view, it is an attractive treatment option with a high-efficacy drug that is easy to administer via subcutaneous injection at home, requiring no premedication. Ofatumumab meets the requirements of modern pharmacotherapy and is one of the breakthrough drugs that can significantly improve the prognosis of patients with RR-MS.

Úvod

Význam B-lymfocytů v patogenezi RS byl demonstrován poměrně nedávno prostřednictvím efektu anti-CD20 terapie, cílené právě na B buňky. Ofatumumab je první plně humánní anti-CD20 monoklonální protilátka (mAb), vyvinutá pro subkutánní autoaplikaci v měsíčních intervalech. Dosud byl ofatumumab

v terapii relabující-remitující formy RS (RR-RS) u dospělých pacientů schválen v 90 zemích s více než 100 000 léčenými pacienty celosvětově (data k březnu 2024) [1]. Cílem procesu vývoje ofatumumabu jako moderní molekuly, splňující přísná kritéria kvality, účinnosti, bezpečnosti a tolerability, bylo uvést na trh vysoce účinný přípravek s příznivým pro-

filem bezpečnosti a snášenlivosti a také pozitivním poměrem benefit vs. risk, umožňujícím široké použití v rámci RR-RS populace, a to formou podkožní domácí aplikace samotným pacientem v uživatelsky komfortním schématu. K dosažení těchto ambicí mimo jiné přispělo jedinečné vazebné místo ofatumumabu na nesouvisějící sekvence malé i velké

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Vališ^{1,2}, S. Halúsková^{3,4}

- ¹ Research Institute for Biomedical Science – Výzkumný ústav biomedicínských věd, z.ú., Hradec Králové
- ² International Clinical Research Center, FN u sv. Anny v Brně
- ³ Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Nemocnice Pardubického kraje, Pardubice
- ⁴ Lékařská fakulta UK v Hradci Králové



prof. MUDr. Martin Vališ, Ph.D., FEAN
Research Institute for Biomedical Science – Výzkumný ústav biomedicínských věd
z.ú., Hradec Králové
A. Dvořáka 451/1
500 02 Hradec Králové
e-mail: valismar@seznam.cz

Přijato k recenzi: 2. 6. 2024

Přijato do tisku: 15. 8. 2024

Klíčová slova

roztroušená skleróza – vysoce účinná terapie – ofatumumab – compliance – účinnost – bezpečnost

Key words

multiple sclerosis – high efficacy therapy – ofatumumab – compliance – efficacy – safety

extracelulární smyčky povrchového antigenu CD20 či vyšší afinita k B-lymfocytům. Iniciační dávkovací režim (20 mg 1., 7. a 14. den) pak facilituje rychlou depleci B buněk (s minimální replací mezi dávkami), s čímž souvisí potlačení zánětlivé aktivity následované dlouhodobým podáváním nízké dávky léčiva v nízkém injekčním objemu (20 mg / 0,4 ml) [2]. Z hlediska mechanismu působení je ofatumumab primárně aktivátor cytotoxicity závislé na komplementu (complement dependent cytotoxicity; CDC), v menší míře však zprostředkovává též buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC) [3,4]. Do cílových orgánů je distribuován lymfatickým systémem, což zajišťuje rychlost a vyšší koncentraci v místech, kde dochází k interakci B a T buněk a která tvoří rezervoár autoreaktivních lymfocytů [5,6].

Pozoruhodné výsledky ofatumumab znamenal už v hlavních klinických hodnoceních studií ASCLEPIOS I a II, kde prokázal superioritu oproti aktivnímu komparátoru, perorálnímu teriflunomidu ve smyslu pozitivního ovlivnění radiologických i klinických parametrů jako redukce jak ročního výskytu relapsů (annualized relapse rate; ARR), tak snížení rizika dosažení tříměsíční i šestměsíční konfirmované progresse disability (confirmed disability progression; CDP) či dosažení stavu NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity) u většiny pacientů už ve druhém roce léčby. Bezpečnostní profil léku byl podobný teriflunomidu [7]. Pacienti, kteří dokončili dvojitě zaslepenou fázi v registračních studiích, mohli vstoupit do aktuálně probíhajícího otevřeného sledování. Pacienti léčení ofatumumabem v základní části pokračovali v zavedené terapii a pacienti, kteří původně dostávali teriflunomid, byli v extenzi převedeni na ofatumumab.

Práce se zabývá postavením ofatumumabu v dostupném léčebném portfoliu RR-RS a vyzdvihuje přednosti léku, který naplňuje předpoklady moderní farmakoterapie. Výhody léčby ofatumumabem jsou doloženy současným stavem poznání.

Ofatumumab ve světle nejnovějších poznatků

Compliance, adherence, perzistence

Základní podmínkou úspěšné terapie je optimální spolupráce pacienta a jeho aktivní přístup k léčbě. Obecně platí, že nemocný má většinou dobrou adherenci k terapii akutních nemocí – je schopen pravidelně užívat léky proti bolesti nebo antibiotika proti infekci,

kteřá mu působí potíže. Dodržování celoživotní léčby u chronických onemocnění, jejichž průběh může být po většinu času asymptomatický, je však velmi obtížné [8,9]. „Partnerem v léčbě“ se pacient může stát pouze tehdy, bude-li mít o svém onemocnění a možnostech jeho terapie relevantní informace.

Mimo vztahu lékař-pacient přispívá k dobré adherenci a perzistenci mnoho dalších faktorů, na straně léčiva především dostatečný léčebný efekt, způsob a četnost aplikace či výskyt nežádoucích účinků. Atraktivní podávání ofatumumabu 1x měsíčně je pro pacienty vítanou alternativou a představuje i určitý psychologický aspekt – ve srovnání s pravidelnou frekventní aplikací léku, která pacientům neustále připomíná jejich nemoc, nemusí v tomto případě pacient o své chorobě denně přemýšlet. Vzhledem k dávkovacímu schématu, jednoduché podkožní aplikaci samotným pacientem z pohodlí domova prakticky bez nežádoucích účinků a nenáročnosti průběžného laboratorního monitoringu tedy lze očekávat velmi dobrou compliance, což potvrzují i data z klinických studií. Ve studiích ASCLEPIOS byla compliance pacientů vysoká a léčbu ofatumumabem z různých důvodů přerušilo celkově méně pacientů oproti větvi pacientů léčených teriflunomidem (14,0 vs. 21,2 % ve studii ASCLEPIOS I a 20,0 vs. 21,5 % ve studii ASCLEPIOS II) [10]. Dlouhodobou compliance a perzistenci pacientů s RR-RS na terapii ofatumumabem po dobu 4 let analyzovala recentní práce z roku 2022. Compliance ≥ 80 % byla zjištěna až u 95 % pacientů. Rovněž perzistence zůstává dlouhodobě vysoká, s téměř 9/10 pacientů zůstávajícími na léčbě ofatumumabem v probíhající otevřené extenzi registračních studií, ALITHIOS [11].

Jiné analýzy ukazují vyšší perzistenci u pacientů léčených ofatumumabem ve srovnání s pacienty léčenými perorálními i injekčními léky modifikujícími průběh choroby (disease modifying drugs; DMDs) [12,13].

Tolerabilita, bezpečnost

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických vývojových programech s ofatumumabem byly reakce související s injekcí (infusion related reaction; IRR) [7,14–17]. Ve studiích ASCLEPIOS I a II byly IRR s výskytem do 24 h po aplikaci zaznamenány u 20,2 % pacientů léčených ofatumumabem a 15,0 % pacientů ve skupině s teriflunomidem (injekcí placebo) [7,18], přičemž nejčastěji se tyto reakce objevovaly po první dávce ofatumumabu a byly převážně mírné, se spontánní regresí [7,16–18]. Analýzy celkové po-

pluce (1 969 pacientů ze studií 2. a 3. fáze) léčené ofatumumabem a data z postmarketingového sledování dokládají konzistentní, příznivý bezpečnostní profil a dobrou snášenlivost léčiva při dlouhodobém podávání, bez nutnosti premedikace. Systémové IRR postihly 24,7 % pacientů, lokální IRR reportovalo 11,8 % pacientů, v obou případech se jednalo v naprosté většině (> 99 %) o reakce mírné až střední závažnosti. Léčbu ofatumumabem přerušilo pouze 0,3 % pacientů se systémovými IRR [19]. Studie srovnávající intravenózní podání ofatumumabu prokázala vyšší výskyt systémových IRR než subkutánní administrace léčiva [20].

Bylo rovněž prokázáno, že dlouhodobá léčba ofatumumabem nesnižuje obranyschopnost organismu a expozice léku ~3,5 roku byla u pacientů s RR-RS zhodnocena jako bezpečná. Nebyla shledána žádná nová bezpečnostní rizika; nejčastějšími infekcemi byly nazofaryngitida, nekomplikované infekce horních dýchacích cest a uroinfekce, nevyskytl se případ progresivní multifokální encefalopatie (PML) ani jiné oportunní infekce a riziko vzniku malignit bylo nízké. Pokles hladin imunoglobulinů IgG/IgM nebyl asociován s výskytem závažných infekcí [18,21]. Závažnost i frekvenci nežádoucích účinků pravděpodobně snižuje právě podkožní forma aplikace, řádově nižší dávka léčiva ve srovnání s anti-CD20 biologiky podávanými intravenózně a plně lidská struktura protilátky [15,22].

Subkutánní aplikace mAbs má své výhody jak pro pacienta, tak pro zdravotníky a postupně se stává standardem v mnoha oborech. Výhodou jsou nejen méně invazivní a šetrnější způsob aplikace, snížení výskytu nežádoucích účinků, vyšší dostupnost terapie, ale také lepší adherence pacientů k léčbě, úspora času, nižší náklady na spotřební materiál či uvolnění kapacit přetížených zdravotnických zařízení. Subkutánní aplikace ofatumumabu pomocí autoinjektoru Sensoready® pen (Novartis, Basilej, Švýcarsko) je navíc snadná, rychlá, intuitivní, s nízkým rizikem poranění a dle průzkumu s vysokou úspěšností správné aplikace injekce (> 80 %), a to i u pacientů bez předchozích zkušeností s injekční léčbou či pacientů bez předchozího zaškolení zdravotnickým pracovníkem [23,24].

Účinnost

Dlouhodobá účinnost ofatumumabu je průběžně vyhodnocována v rámci open-label extenze studie, ALITHIOS.

Hodnota ARR ve skupině pacientů s dřívějším zahájením a pokračující terapií ofatumumabem zůstala v nízkých hodnotách (core: 0,11, extenze: 0,05; relativní redukce 49,4 %; $p < 0,001$) po dobu až 4 let od nasazení léčby, což v přepočtu značí jeden relaps za 20 let. Ve druhém roce léčby bylo 9 z 10 pacientů bez měřitelné aktivity nemoci, tj. bylo dosaženo stavu NEDA-3, přičemž šance na udržení tohoto parametru byla více než 3x vyšší u pacientů užívajících ofatumumab od začátku studie oproti pacientům, kteří původně dostávali teriflunomid. Ve skupině s kontinuálním ofatumumabem rovněž po dobu 4 let přetrvávalo téměř úplné potlačení aktivity na MR. Pokračující expozice ofatumumabu vedla ke snížení jak počtu gadolinium enhancujících T1 lézí (průměrný počet na scan, core: 0,02, extenze: 0,01; relativní redukce 65,0 %; $p = 0,003$), tak počtu nových T2 lézí (roční míra, core: 0,66, extenze: 0,08; relativní redukce 87,9 %; $p < 0,001$) [21]. Také roční úbytek objemu mozkové tkáně zůstal nízký i v 5. roce terapie ofatumumabem (core: -0,34 %, extenze: -0,27 %) [25]. Nejnovější data poukazují na setrvalou účinnost ofatumumabu jako léku první volby po dobu až 6 let u dospělých pacientů s RR-RS [26].

Srovnávací analýzy prokazují, že delší setrvávání na terapii ofatumumabem bylo asociováno se sníženou mírou ARR, s redukcí tříměsíční a šestiměsíční CDP i s potlačením aktivity na MR v porovnání s pacienty, kteří byli nejdříve léčeni teriflunomidem a až v otevřené fázi studie převedeni na ofatumumab [21,26]. Pacienti léčení ofatumumabem po dobu 6 let prodělali o 44 % méně relapsů, měli o 96,4 a 82,7 % méně lézí na MR (gadolinium enhancujících T1 a nových/zvětšujících se T2) a o 24,5 a 21,6 % nižší riziko tříměsíční a šestiměsíční CDP oproti těm, kteří byli na ofatumumab eskalováni z teriflunomidu. Kontinuální ofatumumab příznivě ovlivnil též míru tří- a šestiměsíční progresse nezávislé na relapsech (progression independent of relapse activity; PIRA), což je parametr sehrávající významnou úlohu v procesu progresse nemoci a postupem času se může stát hlavním přispěvatelem do nárůstu invalidity [26,27]. Pozdější přechod na ofatumumab sice vedl k významnému zlepšení sledovaných parametrů, ztracený čas rezultující v nevratnou akumulaci disability však již nebylo možné dohnat [26]. Sledované rozdíly v účinnosti, pozorované opakovaně v obou skupinách, zdůrazňují přínos včasné iniciace léčby vysoce účinnou terapií (high-efficacy therapy; HET) [28–31].

„To wait or too late?“

Donedávna zcela dominantní eskalační model se v průběhu let osvědčil u pacientů s nízkou/mírnou aktivitou onemocnění, ovšem u pacientů s nepříznivými prognostickými faktory a vysokou klinickou i radiologickou aktivitou od počátku nemoci taková léčba nepřinášela očekávané výsledky. Koncept „převrácení pyramid“, jež odpovídá nasazení HET (u selektované skupiny pacientů) hned v začátku onemocnění, tj. již po první atace nemoci, v současnosti už není jen pouhou teorií. Právě naopak, v mnoha zemích se postupně implementuje do běžné klinické praxe. Účelem všech v současnosti schválených léků pro léčbu RR-RS je účinné potlačení zánětlivé aktivity, která je nejvýraznější v počátečních stádiích vývoje onemocnění, a tudíž je zaměřena veškerého terapeutického úsilí na časnou fázi RR-RS logické. Jedním z klíčových cílů léčby RR-RS je odvrátit hromadění ireverzibilního neurologického deficitu a zabránit konverzi do sekundárně progresivní fáze (SP-RS) [28–31]. Literatura uvádí o 29 % nižší riziko progresse disability u pacientů léčených HET již po stanovení diagnózy [32] a z dalších dat vyplývá, že při časnějším zahájení HET je z dlouhodobého hlediska u RR-RS nižší riziko přechodu do SP-RS [33].

Dle analýz nákladové efektivity je výhodnější léčit pacienta co nejučinněji ihned a nevyčkávat na nárůst invalidity, která je asociována s omezenou soběstačností a poklesem pracovní schopnosti nemocného. Zdravotní postižení je hnacím motorem nákladů, které se s rostoucí úrovní disability značně zvyšují [34,35].

Závěr

S narůstajícím počtem DMDs sehrávají v rozhodovacím procesu o výběru vhodného preparátu stále důležitější roli pacientova očekávání a preference. Průběžné analýzy z výzkumů spokojenosti pacientů opakovaně favorizují DMDs s pohodlnou aplikací, které vyhovují životnímu stylu z velké části mladých, sociálně a ekonomicky aktivních pacientů a nezasahují do jejich každodenního života obtěžujícími vedlejšími účinky. Naprostá většina pacientů přirozeně upřednostňuje možnost užívat léky doma před návštěvou nemocnice, kromě toho autoaplikace léčiva vyvolává u pacientů pocit satisfakce, že sami převzali kontrolu nad svou léčbou.

Ofatumumab naplňuje vizi moderního léku 21. století. Představuje první B-buněčnou tera-

pii určenou k domácí subkutánní aplikaci jednou měsíčně. Jako vysoce účinný lék je určen k terapii aktivní RR-RS a u pacientů se známými nepříznivými prognózami nemoci ho lze uplatnit v první linii léčby. Kumulativní údaje o bezpečnosti a účinnosti po dobu až 6 let naznačují, že dlouhodobá léčba ofatumumabem je u pacientů s RR-RS velmi dobře snášena, s přetrvávajícím výborným efektem jak na klinické, tak i radiologické ukazatele. Čas je v tomto ohledu důležitý, a pokud máme možnost dát pacientům šanci na dosažení nejlepších možných dlouhodobých výsledků, je na místě ji racionálně využívat.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Novartis Kesimpta® six-year efficacy data show substantial benefits in recently diagnosed treatment-naïve people with relapsing multiple sclerosis. 2024. Dostupné z: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kesimpta-six-year-efficacy-data-show-substantial-benefits-recently-diagnosed-treatment-naive-people-relapsing-multiple-sclerosis>.
2. Hauser SL, Kappos L, Bar-Or A et al. The development of ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody for practical use in relapsing multiple sclerosis treatment. *Neurol Ther* 2023; 12(5): 1491–1515. doi: 10.1007/s40120-023-00518-0.
3. Klein C, Lammens A, Schäfer W et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs* 2013; 5(1): 22–33. doi: 10.4161/mabs.22771.
4. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML et al. Clinical perspectives on the molecular and pharmacological attributes of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021; 35(9): 985–997. doi: 10.1007/s40263-021-00843-8.
5. Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biopharmaceuticals absorption following SC administration. *AAPS J* 2012; 14(3): 559–570. doi: 10.1208/s12248-012-9367-0.
6. Torres JB, Roodselaar J, Sealey M et al. Distribution and efficacy of ofatumumab and ocrelizumab in humanized CD20 mice following subcutaneous or intravenous administration. *Front Immunol* 2022; 13: 814064. doi: 10.3389/fimmu.2022.814064.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al.; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomidem in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 546–557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
8. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4:91. doi: 10.3389/fphar.2013.00091.
9. Lizán L, Comellas M, Paz S et al. Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in relapsing multiple sclerosis: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1653–1664. doi: 10.2174/PPA.567253.
10. Fox E, Mayer L, Aungst A et al. Adherence and compliance with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2021; 96 (15_supplement): 4521.
11. Alvarez E, Hersh CM, Robertson D et al. Compliance and persistence with ofatumumab treatment in patients with relapsing multiple sclerosis in clinical trials for up to

- 4 years. *Neurology* 2023; 100 (17_supplement_2): 3169. doi: 10.1212/WNL.0000000000203074.
- 12.** Gorriz M, Chen C, Tuly R et al. Real-world persistence and adherence of ofatumumab versus platform self-injectable disease modifying therapies in patients with multiple sclerosis. Presented at the Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting, Aurora, CO, USA, 31 May–3 June, 2023.
- 13.** Gorriz M, Chen C, Tuly R et al. Real-world persistence of ofatumumab vs. oral disease modifying therapies in patients with multiple sclerosis. Presented at the Consortium of Multiple Sclerosis Centers Annual Meeting, Aurora, CO, USA, 31 May–3 June, 2023.
- 14.** Sorensen PS, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82(7): 573–581. doi: 10.1212/WNL.0000000000000125.
- 15.** Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology* 2018; 90(20): e1805–e1814. doi: 10.1212/WNL.00000000000005516.
- 16.** Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X et al. Rapid and sustained B-cell depletion with subcutaneous ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: APLIOS, a randomized phase-2 study. *Mult Scler* 2022; 28(6): 910–924. doi: 10.1177/13524585211044479.
- 17.** Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: phase 2 APOLI-TOS study. *Mult Scler* 2022; 28(8): 1229–1238. doi: 10.1177/13524585211055934.
- 18.** Hauser SL, Cross AH, Winthrop K et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler* 2022; 28(10): 1576–1590. doi: 10.1177/13524585221079731.
- 19.** Kramer J, Linker R, Paling D et al. Tolerability of subcutaneous ofatumumab with long-term exposure in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2023; 9(4): 20552173231203816. doi: 10.1177/20552173231203816.
- 20.** El Mahdaoui S, Romme Christensen J, Magyari M et al. Intravenous ofatumumab treatment of multiple sclerosis and related disorders: an observational study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 68: 104246. doi: 10.1016/j.msard.2022.104246.
- 21.** Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Mult Scler* 2023; 29(11–12): 1452–1464. doi: 10.1177/13524585231195346.
- 22.** Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights* 2017; 8(1): 12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y.
- 23.** Ross AP, Besser C, Naval S et al. Patient and nurse preference for Sensoready autoinjector pen versus other autoinjectors in multiple sclerosis: results from a pilot multicenter survey. *BMC Neurol* 2023; 23(1): 85. doi: 10.1186/s12883-023-03100-1.
- 24.** Terlizzi RD, King M, Blohm C. Usability validation of the Sensoready® pen in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Deliv* 2023; 14(4): 259–268. doi: 10.4155/tde-2023-0022.
- 25.** Cohen J, Hauser S, Zielman R et al. Effect of longer-term ofatumumab treatment on disability progression and brain volume change. *Neurology* 2023; 100 (17_supplement_2): 2421. doi: 10.1212/WNL.0000000000202543.
- 26.** Pardo G, Hauser S, Bar-Or A et al. Longer-term (up to 6 years) efficacy of ofatumumab in people with recently diagnosed and treatment-naive relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2024; 102 (17_supplement_1). doi: 10.1212/WNL.0000000000206274.
- 27.** Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain* 2022; 145(9): 3147–3161. doi: 10.1093/brain/awac016.
- 28.** Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(5): 536–541. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4905.
- 29.** He A, Merkel B, Brown JW et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(4): 307–316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
- 30.** Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211019574. doi: 10.1177/17562864211019574.
- 31.** Hrnčiarova T, Drahota J, Spelman T et al. Does initial high efficacy therapy in multiple sclerosis surpass escalation treatment strategy? A comparison of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech and Swedish national multiple sclerosis registries. *Mult Scler Relat Disord* 2023; 76: 104803. doi: 10.1016/j.msard.2023.104803.
- 32.** Spelman T, Magyari M, Piehl F et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurology* 2021; 78(10): 1197–1204. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2738.
- 33.** Brown J, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2): 175–187. doi: 10.1001/jama.2018.20588.
- 34.** Schriefer D, Haase R, Ness NH et al. Cost of illness in multiple sclerosis by disease characteristics - a review of reviews. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022; 22(2): 177–195. doi: 10.1080/14737167.2022.1987218.
- 35.** Koeditz D, Frensch J, Bierbaum M et al. Comparing the long-term clinical and economic impact of ofatumumab versus dimethyl fumarate and glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis: a cost-consequence analysis from a societal perspective in Germany. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2022; 8(1): 20552173221085741. doi: 10.1177/20552173221085741.