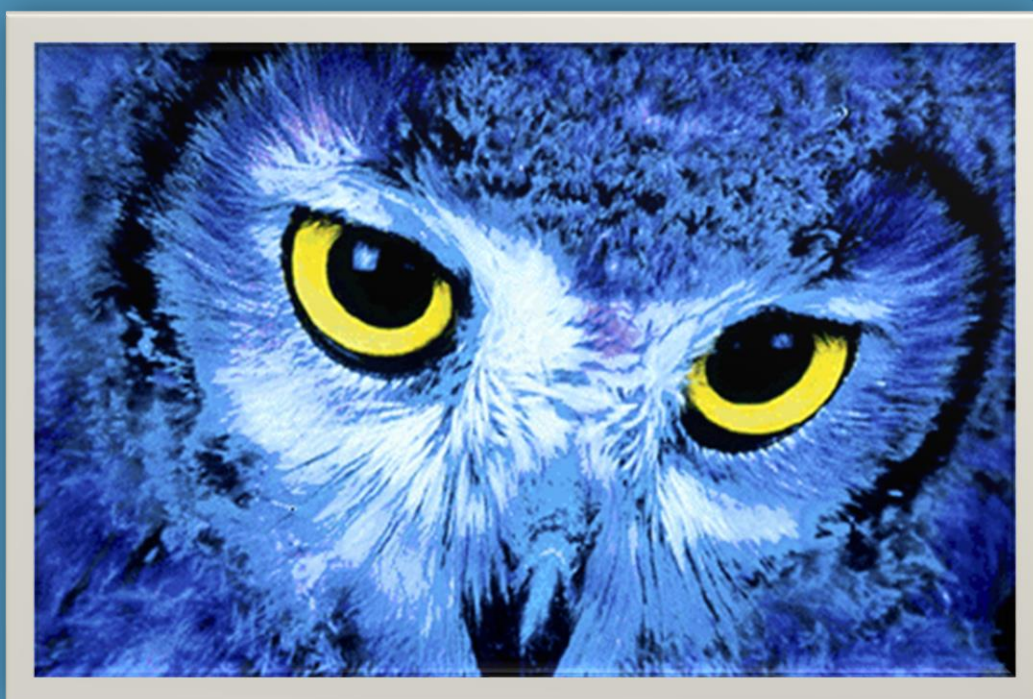


# Finns evidens för förlängt doseringsintervall vid ofatumumabbehandlad MS?



Författare:

Erik Hagman, ST-läkare neurologi  
Neurologi, stroke och rehabiliteringsmedicin

Rapport 2024:10

## FoUII-centrum Fyrbodal

**Rapport 2024:10**

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283043>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt  
FoUII-centrum Fyrbodalen

**Handledare:**

Ioannis Karikis, med.dr  
FoU-enheten NU-sjukvården

Ninni Sernert, professor  
Fou-enheten NU-sjukvården

## Sammanfattning

Ofatumumab är ett nytt högeffektivt sjukdomsmodifierande läkemedel mot multipel skleros som tillhör till läkemedelsgruppen monoklonala antikroppar. Till skillnad mot befintliga snarlika behandlingar som ges som ett dropp var sjätte månad ges ofatumumab som en spruta i magen var fjärde vecka. Då verkningsmekanismen för dessa antikroppsbehandlingar påverkar immunförsvaret kan det resultera i en ökad infektionskänslighet som biverkan. I praktiken tillämpas därför ofta en utglesning av behandlingstillfällena av de sedan tidigare använda behandlingarna i syfte att minska biverkningarna.

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka om det finns vetenskapligt stöd för att även glesa ut behandling med ofatumumab.

En sökning gjordes i PubMed och 8 studier identifierades och inkluderades. Dessa studier har syftat till att påvisa effekt av ofatumumab eller att ge vetenskapligt stöd för nu gällande behandlingsregim.

Sammantaget finns otillräckligt vetenskapligt stöd för tillämpning av förlängt doseringsintervall av ofatumumab vid behandling av multipel skleros. Ytterligare forskning rekommenderas.

## Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En litteraturstudie med syftet att undersöka om det finns evidens för att förlänga doseringsintervallet mellan doserna av det nya läkemedlet ofatumumab för behandling av multipel skleros. Denna studie finner ett otillräckligt vetenskapligt stöd i befintlig forskning för att glesa ut behandling med ofatumumab. Ytterligare forskning krävs.

*Nyckelord:*

Anti-CD20, dosering, multipel skleros, ofatumumab.

# Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod .....	2
Resultat .....	2
Diskussion.....	6
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser .....	8

# Introduktion

Multipel skleros (MS) är en kronisk autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet. För de flesta MS-patienter är sjukdomen skovvist förlöpande med återkommande inflammationer som medför olika symtom beroende på var i det centrala nervsystemet inflammationen sker.

Symtomen orsakade av skov brukar gå helt eller delvis i regress och över tid medför MS en bestående och tilltagande funktionsnedsättning. Varför immunsystemet angriper den egna nervvävnaden är okänt (1).

Medianåldern för insjuknande i MS är 30 år och prevalensen i Sverige har uppskattats till nästan 200/100 000 invånare (2). I Sverige finns ambitionen att erbjuda samtliga MS-patienter registrering i MS-registret, ett delregister i Svenska Neuroregister. Vid utgången av 2022 var 19 298 aktiva patienter registrerade i MS-registret vilket är i linje med den uppskattade prevalensen (3).

Sedan mitten av 90-talet har vården av MS-patienter utvecklats betydligt och i dag finns ett flertal effektiva sjukdomsmodifierande behandlingar där målsättningen är att helt upphäva den inflammatoriska aktiviteten vilket innebär att patienten inte drabbas av några nya skov, ej försämras i sin neurologiska funktion samt ej utvecklat några nya lesioner vid uppföljande magnetkameraundersökningar av hjärnan. Detta i syfte att hämma sjukdomens förlopp och minska framtida funktionsnedsättning. Aktuella rekommendationer förordar, med hög prioritet, att MS-patienter ska erbjudas högeffektiv behandling med exempelvis anti-CD20 antikroppar. (1)

De anti-CD20 behandlingar som används i Sverige för att behandla MS är rituximab, okrelizumab och ofatumumab av vilka rituximab är det mest ordinerade trots att indikation för behandling av MS saknas (1, 4).

Föregående år godkändes även ublituximab av europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av MS (5). Anti-CD20 behandling leder till snabb lys av cirkulerande B-celler med långsam återhämtning av dessa och har visats ha en mycket god sjukdomsmodifierande effekt med minskad skovfrekvens vid MS (6, 7). Under långvarig anti-CD20 behandling kan sjunkande nivåer av immunglobuliner förekomma (8). S-IgG-värden lägre än 4 g/L utgör allvarlig immunbrist och innebär en tydligt ökad infektionsrisk (9).

I Sverige är praxis att glesa ut behandling med rituximab efter 3 år från att initialt ges var 6:e månad till att ges var 12:e månad. Detta i förhoppning att i lägre utsträckning leda till hypogammaglobulinemi och därmed minska risken för allvarliga infektioner. Erfarenhetsmässigt sker utglesning med bibehållen sjukdomsmodifierande effekt. (9)

Vid behandling med okrelizumab ges de två första doserna med två veckors mellanrum, därefter ges uppföljande doser var sjätte månad (10). Ublituximab är godkänt för ett liknande intervall med de två första doserna med två veckors intervall och uppföljande doser var 24 v (5). Till skillnad från övriga anti-CD20 behandlingar, som ges som intravenösa infusioner, ges ofatumumab som subkutana injektioner var fjärde vecka efter initiala doser vecka 0,1,2 och 4 (11).

Då anti-CD20 behandlingarna binder till samma antigen ledande till snabb lys av cirkulerande B-celler väcks frågan om skillnaden i doseringsintervall är motiverad och om förlängt doseringsintervall, likartat befintlig praxis för rituximab, även kan vara tillämpligt för ofatumumab med bibehållen sjukdomsmodifierande effekt?

## Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om evidens finns för förlängt doseringsintervall vid behandling med ofatumumab mot multipel skleros.

## Metod

En sökning gjordes 1 februari 2024 i PubMed. Sökningen var [”Multiple Sclerosis”[Mesh] AND ofatumumab]. Resultatet filtrerades sedan på kliniska prövningar vilket resulterade i 8 träffar vilka samtliga inkluderades i studien.

## Resultat

I en randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas 2 crossoverstudie (12) publicerad 2014, var syftet att undersöka säkerhet och effekt av ofatumumab på vuxna patienter med aktiv MS. 38 patienter inkluderades och fördelades på 3 doskohorter till att erhålla ofatumumab (100mg / 300mg / 700 mg) eller placebo i en intravenös infusion varannan vecka i 24 veckor. Vid vecka 24 byttes behandlingen så att de som tidigare erhållit aktiv behandling erhöll placebo och vice versa i ytterligare 24 veckor. 36 av 38 deltagare fullföljde studien. Två deltagare avbröt på grund av infusionsrelaterade biverkningar efter den första infusionen. 88.5 % av deltagarna drabbades av biverkningar vid det första infusionstillfället med aktiv behandling, vilka bedömdes vara relaterade till cytokinfrisättning. Primärt effektmått var nytillkomna lesioner på

månatlig MR hjärna under vecka 8-24. En kraftig minskning av nytillkomna lesioner sågs jämfört med placebo. Endast en deltagare som fått ofatumumab fick en ny kontrastladdande lesion under denna tid, att jämföra med placebogrupperna där 8 av 12 deltagare fick minst en ny kontrastladdande lesion. En ihållande effekt av behandlingen sågs under den andra delen av studien, vecka 32-48, hos de deltagare som föregående period erhållit aktiv behandling och nu fick placebo, då endast två deltagare fick minst en ny kontrastladdande lesion.

2018 publicerades en randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad fas 2b studie titulerad MIRROR (13) syftande att utvärdera effekt på MR samt B-celler av olika doser samt doseringsintervall av subkutan injektion av ofatumumab hos vuxna patienter med aktiv MS. 232 patienter randomiserades att erhålla placebo eller 3 mg / 30 mg / 60 mg var 12:e vecka (v. 1 och 12) eller 60 mg var 4:e vecka (v. 1, 4, 8, 12, 16 och 20). Vecka 12 erhöll även samtliga i placebogrupperna aktiv behandling med 3 mg ofatumumab då det bedömdes oetiskt att vara utan aktiv behandling längre tid. 30 mg och 60 mg grupperna randomiserades i sin tur till att erhålla konditionering med placebo eller 3 mg ofatumumab en vecka innan första ordinarie dos i syfte att utvärdera om ett tillägg av en initial lägre dos kunde förbättra tolerabiliteten vid högre doser. Behandlingsfasen varade i 24 veckor, följt av en uppföljningsfas under 24 veckor och slutligen en individuell uppföljningsfas. 231 patienter erhöll minst 1 dos ofatumumab. 214 patienter fullföljde till vecka 24 och 212 patienter fullföljde till v. 48. 8 patienter avbröt på grund av biverkningar, däribland 2 på grund av lågt IgG. Skäl till övriga avhopp framgår ej. Högst frekvens av biverkningar hade populationen som erhöll 60 mg ofatumumab var 4:e vecka. Vanligaste biverkan var injektionsrelaterade reaktioner. Ingen skillnad i incidens av biverkningar kunde ses inom terapigrupperna om patienten erhöll konditionering eller ej. Primärt effektmått var nya kontrastladdande lesioner på MR hjärna v 12 vilket visade en signifikant riskreduktion på 65% (rr 0.35 [95% CI 0.221-0.548]) för samtliga grupper med ofatumumab jämfört med placebo. I en post-hoc analys där v 0-4 exkluderades framgick en högre och dosberoende effekt med en signifikant minskning av nya kontrastladdande lesioner mellan 71% (rr 0.29; p=0.002) till 92% (rr 0.08; p≤0.001) där doser ≥30 mg var 12:e v. uppvisade 90-92% relativ riskreduktion. Sekundära effektmått var uttömning av B-celler där en dosberoende effekt kunde ses där 60 mg var 4:e v. resulterade i att B-cellerna sjönk till <2% av utgångsvärdet, 60 och 30 mg var 12:e v. att B-cellerna sjönk till ca 5% av utgångsvärdet och för 3 mg var 12:e v. till ca 25%. En av slutsatserna i studien är att ofatumumab förefaller ha god behandlingseffekt trots att B-cellsnivåerna ej är uttömda. Resterande sex granskade studier utgår från eller bygger på varandra. I samtliga dessa ges ofatumumab i dosen 20 mg subkutant var 4:e v. efter

laddningsdoser som ges vecka 0, 1, 2 och 4. ASCLEPIOS I & II (14), publicerad 2020 är en multicentra, randomiserad fas 3 studie som jämför effekten av ofatumumab mot teriflunomid. En subgruppsanalys (15) analyserar effekten av ofatumumab hos nydiagnostiserade och behandlingsnaiva patienter i ASCLEPIOS I & II. I APLIOS (16) undersöks bioekvivalens för ofatumumab vid olika subkutana administrationsmetoder och lokaler. Då teriflunomid inte är godkänt i Japan och inga centra där deltagit i ASCLEPIOS I & II jämförs i APOLITOS (17) effekten av ofatumumab i en japansk population med en rysk population. Samtliga fullföljande deltagare i dessa studier (ASCLEPIOS I & II, APLIOS & APOLITOS) erbjöds att delta i ALITHIOS, en pågående fas 3b, öppen fortsättningsstudie för att utvärdera långtidseffekter av ofatumumab; studiedeltagarna fortsätter sin behandling med ofatumumab eller har nyligen bytt till detta från teriflunomid. Två rapporter från ALITHIOS har publicerats, en avseende 3,5 års säkerhetsdata (18) och en 4-årsuppföljning avseende effekt och säkerhet (19).

ASCLEPIOS I & II (14) var två sampublicerade studier som designats för att med 90% power i respektive studie kunna påvisa en 40 procentig minskning av årlig skovfrekvens hos vuxna patienter med aktiv MS för behandling med subkutan ofatumumab tillsammans med peroral placebo jämfört med behandling med peroral teriflunomid tillsammans med subkutan placebo. Teriflunomid är ett MS-läkemedel som betraktas ha inferiora resultat jämfört med övriga orala och monoklonala MS-läkemedel. Studierna var randomiserade och dubbelblindade. Totalt inkluderades 1882 (ASCLEPIOS I: 927 respektive ASCLEPIOS II: 955) patienter vid 385 centra i 37 länder. Av dessa randomiserades 946 (465 resp. 481) patienter till att erhålla ofatumumab samt 936 (462 resp. 474) att erhålla teriflunomide. Studien planerades pågå i upp till 30 månader. Medianuppföljningstiden var 1,6 år. Fullföljandegraden var 89,5% i ASCLEPIOS I respektive 82,5% i ASCLEPIOS II för ofatumumabgrupperna jämfört med 81,4% respektive 82,1 i teriflunomidgrupperna. Primärt effektmått var årlig skovfrekvens vilken var signifikant lägre för ofatumumabgrupperna. I ASCLEPIOS I var den årliga skovfrekvensen 0.11 i ofatumumabgruppen och i teriflunomidgruppen 0.22 (differens -0.11; 95% CI, -0.16 till -0.06;  $p < 0.001$ ). I ASCLEPIOS II var den årliga skovfrekvensen 0.10 i ofatumumabgruppen och i teriflunomidgruppen 0.25 (differens -0.15; 95% CI, -0.20 till -0.09;  $p < 0.001$ ). Sekundära effektmått avseende kontrastladdade lesioner på MR samt parenkymskademarkören neurofilament påvisade statistiskt signifikant förbättring i ofatumumabgrupperna jämfört med teriflunomidgrupperna. I artikeln ingår även en planerad metaanalys av båda studierna avseende försämring av funktionsstatus som visade en statistisk signifikant skillnad

mellan grupperna till ofatumumabs fördel. Ingen skillnad kunde påvisas avseende förändring av hjärnvolym.

I en subgruppsanalysstudie (15) utifrån studierna ASCLEPIOS I & II har behandlingsresultat mellan ofatumumab och teriflunomid jämförts hos nydiagnostiserade patienter med MS som tidigare ej erhållit immunsupprimerande behandling. Av de 1882 patienterna i originalstudierna identifierades 615 som nydiagnostiserade och behandlingsnaiva (314 behandlade med ofatumumab och 301 behandlade med teriflunomid). Resultat var i linje med originalstudierna. Ofatumumab jämfört med teriflunomid resulterade i 50% minskning av den årliga skovfrekvensen (rr 0.50;  $p < 0.001$ ) Vidare sågs färre kontrastladdande lesioner på MR, långsammare försämring av funktionsstatus och minskad symtomprogress oberoende av skovaktivitet samt ökade chansen att nå NEDA-3 i gruppen behandlad med ofatumumab. NEDA-3 är en akronym för no evidence of disease activity 3 och innebär ett tillstånd när en patient är skovfri samt saknar radiologiska och kliniska tecken till sjukdomsaktivitet. Månad 12-24 uppnådde 92.1% i ofatumumabkohorten NEDA-3 jämfört med 46.8% av de behandlade med teriflunomid (or 14.68;  $p < 0.001$ ). Artikelförfattarna bedömer att detta ger stöd att erbjuda nyinsjuknade i MS högeffektiv behandling jämfört med tidigare tillämpad behandlingsskalering vid sjukdomsgenombrott.

I den öppna fas 2 studien APLIOS (16) randomiserades 284 vuxna patienter med aktiv MS till fyra grupper (10:10:1:1) för att erhålla ofatumumab subkutant i magen med en förfylld spruta eller med autoinjektor alternativt subkutant i låret med en förfylld spruta eller med autoinjektor, under studieperiodens 12 veckor. Syftet var att påvisa bioekvivalens mellan administrationssätten och följa B-cellsuttömningen. Plasmakoncentrationen var snarlik i de fyra grupperna och ledde till snabbt sjunkande B-cellsnivåer (medianvärdet sjönk från 214.0 B-celler/ $\mu\text{L}$  till 2.0 B-celler/ $\mu\text{L}$  dag 14 innan den tredje injektionen).

Den randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade studien APOLITOS (17) designades utifrån rekommendationer från en japansk hälsomyndighet för att utreda ofatumumabs effekt och säkerhet på japaner jämfört med icke-japaner. 64 vuxna patienter i Japan och Ryssland med aktiv MS randomiserades till att erhålla ofatumumab eller placebo under 24 veckor följt av en öppen uppföljning där samtliga deltagare erhöll ofatumumab. Primärt effektmått var antalet kontrastladdande lesioner på MR under studiens första 24 veckor. En signifikant relativ riskreduktion av kontrastladdande lesioner sågs i gruppen behandlad med ofatumumab (rr 0.064;  $p < 0.001$ ) och ingen kliniskt betydelsefull skillnad kunde ses vid jämförelse mellan regionerna (Japan och Ryssland).

I den öppna fas 3b fortsättningsstudien ALITHIOS första rapport (18) behandlas säkerhetsdata för upp till 3,5 års behandling med ofatumumab.

Deltagare som fullföljt ASCLEPIOS I & II, APLIOS eller APOLITOS erbjöds att ingå i fortsättningsstudien där de erhåller behandling med ofatumumab. Studiens säkerhetspopulation utgörs av 1969 patienter varav 677 nyligen bytt behandling till ofatumumab från teriflunomide. Median behandlingstid var 21 månader, varierande mellan 0-52 månader. Total behandlingstid var 4239 patientår. 83.8% av patienterna hade minst en negativ händelse och 9.7% hade minst en allvarlig negativ händelse. Ingen patient drabbades av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) eller en opportunistisk infektion. Två dödsfall inträffade, ett med COVID-19 pneumoni och ett genom suicid. 115 (5.8%) patienter i säkerhetspopulationen avslutade sin behandling med ofatumumab på grund av negativa händelser. Den vanligaste orsaken var låga IgM-nivåer (53 patienter) samt andra reducerade immunoglobulin-nivåer (11 patienter) då studieprotokollet inte tillät fortsatt deltagande vid låga nivåer immunoglobulin.

I den andra rapporten från ALITHIOS (19) behandlas effekt och säkerhetsdata för upp till 4 års behandling med ofatumumab. Säkerhetspopulationen var densamma som i föregående studie, 1969 patienter med en total ofatumumabexponering om 4032.5 patientår. Inga nya säkerhetsrisker framkom. Effektpopulationen inkluderade endast patienter som tidigare deltagit i ASCLEPIOS I & II, där 1882 patienter randomiserats. 1367 av dessa fortsatte sitt studiedeltagande i ALITHIOS och vid dataavläsningstidpunkten erhöll 1214 patienter fortfarande ofatumumab. De patienter som kontinuerligt erhållit ofatumumab fortsatte uppvisa en låg årlig skovfrekvens under förlängningsperioden i ALITHIOS: 0.05 (95% CI: 0.04-0.07), att jämföra med årlig skovfrekvens under ASCLEPIOS I & II: 0.11 (95% CI: 0.08-0.13). För de i effektpopulationen som nyligen bytt från teriflunomid till ofatumumab var den årliga skovfrekvensen under förlängningsperioden; 0.06 (95% CI: 0.05-0.09), att jämföra med den årliga skovfrekvensen vid behandling med teriflunomid under ASCLEPIOS I & II: 0.23 (95% CI: 0.18-0.28), en minskning med 71.7% (rr 0.28 (95% CI: 0.22-0.36);  $p < 0.001$ ).

Samtliga granskade studier är finansierade av läkemedelsbolag.

## Diskussion

Granskade studier ger begränsad evidens för att tillämpa förlängt doseringsintervall vid behandling med ofatumumab mot multipel skleros. Frågeställningen är ej heller förkastad utan är otillräckligt studerad.

Samtliga studier (12 – 19) är finansierade av de läkemedelsbolag som innehått rättigheterna till ofatumumab och har syftat till att påvisa sjukdomsmodifierande effekt för ofatumumab mot multipel skleros eller

evidens för aktuell doseringsregim. Valet att jämföra ofatumumab mot teriflunomid, en behandling med relativt låg sjukdomsmodifierande effekt snarare än mot ett annat högeffektivt läkemedel, kan också ifrågasättas. I övrigt är de granskade studierna väldesignade och denna granskning har svårt att påvisa svagheter.

Under den äldsta granskade studiens (12) 24 veckor långa uppföljningsperiod sågs en fortsatt mycket låg sjukdomsaktivitet i grupperna som under de föregående 24 veckorna behandlats med ofatumumab. Antalet studiedeltagare var dock få, undersökta doser och administreringsätt skiljer sig betydligt från nu gällande regim samt den totala studietiden var kortare än ett år.

I MIRROR-studien (13) sågs en signifikant sjukdomsmodifierande effekt jämfört med placebo även av en enstaka låg dos om 3 mg subkutant ofatumumab. Därtill sågs en korrelation med sjunkande sjukdomsaktivitet vid högre doser. Det primära effektmåttet avspeglar endast effekten av en administrerad dos för grupperna med dosering var 12:e vecka. Detta då jämförelsen skedde vecka 12 då även placebogrupperna erhöll aktiv behandling vid samma tidpunkt. Vidare var antalet studiedeltagare förhållandevis få vilket begränsar betydelsen av studiens fynd.

Frågan om vilken sjukdomsmodifierande effekt ofatumumab har över tid vid upprepade lägre doser eller vid förlängt doseringsintervall förblir obesvarade.

Båda de i Sverige använda anti-CD20 behandlingarna med indikation multipel skleros, okrelizumab och ofatumumab, saknar i dag rekommendationer om förlängt doseringsintervall. För rituximab, som används utanför indikation, tillämpas förlängt doseringsintervall av behandlingen med stöd i beprövad erfarenhet men i dagsläget utan evidens (9).

Optimal doseringsstrategi för ofatumumab, såväl som övriga anti-CD20 behandlingar mot multipel skleros, utifrån bibehållen behandlingseffekt med minimering av biverkningar är därmed en frågeställning för eventuell kommande forskning.

En inneboende svaghet i denna litteraturstudie är att det är en icke-systematisk översikt och dess resultat bör därför tolkas med försiktighet. Ingen gallring av artiklar har dock utförts utan samtliga av söksträngen identifierade publicerade kliniska prövningar har inkluderats vilket utgör en styrka.

## **Konklusion/slutsats**

Det finns otillräcklig evidens för tillämpning av förlängt doseringsintervall av ofatumumab vid behandling av multipel skleros. Ytterligare forskning rekommenderas.

## Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom – Prioriteringsstöd till beslutsfattare och chefer 2022 [Internet]. Socialstyrelsen; 2022. Artikelnummer: 2022-11-8202. [citerad 16 mars 2024]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-11-8202.pdf>
2. Nyholm D, Burman J, redaktörer. Neurologi. Sjätte upplagan. Stockholm: Liber; 2020.
3. Svenska neuroregister. Årsrapport 2022 [internet]. Svenska neuroregister; 2023. [citerad 16 mars 2024]. Hämtad från: [https://neuroreg.se/media/znujzxi/svenska-neuroregister-%C3%A5rsrapport-2022\\_-10-delregister.pdf](https://neuroreg.se/media/znujzxi/svenska-neuroregister-%C3%A5rsrapport-2022_-10-delregister.pdf)
4. European medicines agency. MabThera (rituximab) – Sammanfattning av MabThera och varför det är godkänt inom EU [Internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2009, senast uppdaterad 2020. EMA/15357/2019 EMEA/H/C/000165. [citerad 25 april 2024]. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview_sv.pdf)
5. European medicines agency. Briumvi (ublituximab) – Sammanfattning av Briumvi och varför det är godkänt inom EU [Internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2023. EMA/281705/2023 EMEA/H/C/005914. [citerad 20 mars 2024]. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/briumvi-epar-medicine-overview\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/briumvi-epar-medicine-overview_sv.pdf)
6. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(10):3266-3274.
7. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):693-703
8. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1496-1502.
9. Svenningsson A. Svenska MS Sällskapet – info om Rituximab [Internet]. Svenska MS Sällskapet; 2014, senast reviderad 2023. [citerad 25 mars 2024]. Hämtad från: <https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2023/09/SMSS-info-om-Rituximab-230915.pdf>

10. European medicines agency. Sammanfattning av EPAR för allmänheten – Ocrevus – okrelizumab [Internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2018. EMA/807544/2017 EMEA/H/C/004043 [citerad 25 mars 2024]. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/ocrevus-epar-summary-public_sv.pdf)
11. European medicines agency. Kesimpta (ofatumumab) Sammanfattning av Kesimpta och varför det är godkänt inom EU [Internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2021. EMA/65659/2021 EMEA/H/C/005410 [citerad 25 mars 2024]. Hämtad från: [https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/kesimpta-epar-medicine-overview\\_sv.pdf](https://www.ema.europa.eu/sv/documents/overview/kesimpta-epar-medicine-overview_sv.pdf)
12. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573-81.
13. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, Tolson JM, VanMeter SA, Lewis EW, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814.
14. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557.
15. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, Cohen JA, Cross AH, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022;28(10):1562-1575.
16. Bar-Or A, Wiendl H, Montalban X, Alvarez E, Davydovskaya M, Delgado SR, 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.
17. Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV, Kurosawa T, Tsumiyama I, Willi R, et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. *Mult Scler*. 2022;28(8):1229-1238.
18. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, 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.
19. Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, Xi J, Stoneman D, Karlsson G, 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.







FoUII-centrum Fyrbodal  
Vänerparken 15  
462 35 Vänersborg

Hemsida: [www.vgregion.se/fou-fyrbodal](http://www.vgregion.se/fou-fyrbodal)