

Первый опыт применения офатумумаба для лечения педиатрического рассеянного склероза в реальной российской клинической практике. Серия случаев



Кузьминых Е.Д.¹, Лебедев В.М.¹, Сенченко В.Е.¹, Черепянский М.С.², Гончар В.А.³, Коробко Д.С.^{4,5}

¹ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург; ²ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», Сыктывкар; ³ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Сыктывкар; ⁴Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск; ⁵кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск
¹Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 9; ²Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 114; ³Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6; ⁴Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости рассеянным склерозом (РС) в детской популяции. В связи с отсутствием отдельных клинических рекомендаций по лечению педиатрического РС, а также с расширением терапевтических возможностей актуально обсуждение и определение новых протоколов лечения РС у пациентов детского и подросткового возраста. В статье представлена серия клинических случаев применения офатумумаба у пациентов младше 18 лет с ремиттирующим типом течения РС (РРС). В первом наблюдении пациентка 16 лет с РРС переведена на терапию офатумумабом в связи с сохранявшейся клинической и радиологической активностью заболевания на фоне терапии диметилфумаратом. После первой инъекции отмечались гипертермия до 38,6 °С и цефалгия, с регрессом на фоне симптоматической терапии. При последующих инъекциях побочных эффектов не зарегистрировано, в течение 6 мес применения препарата у пациентки отмечается клинико-радиологическая ремиссия.

Во втором наблюдении у пациентки 17 лет с четырехлетним стажем заболевания зарегистрирована резистентность к терапии препаратами первой линии (интерферон β1а и глатирамера ацетат), в связи с чем произведена смена терапии на офатумумаб. После первой инъекции отмечалась стойкая гипертермия до 39,3 °С в течение двух дней, в связи с чем при последующих двух инъекциях проводилась премедикация антипиретическим и антигистаминным препаратами. В дальнейшем побочных явлений не зарегистрировано, отмечалась хорошая переносимость терапии, проведения премедикации не требовалось. В течение полугода сохраняется клиническая ремиссия заболевания, отмечается отсутствие признаков активности процесса по результатам контрольной МРТ.

В третьем наблюдении пациенту 17 лет с быстро прогрессирующим типом течения РС инициирована терапия офатумумабом. В течение 9 мес лечения нежелательных явлений не зарегистрировано, на контрольной МРТ признаков активности процесса не выявлено, отмечено уменьшение размеров некоторых очагов.

Таким образом, продемонстрированы высокая краткосрочная эффективность, хорошая переносимость и безопасность офатумумаба в лечении РС у пациентов младше 18 лет, соответствующие результатам применения препарата во взрослой популяции; непредвиденных нежелательных явлений не наблюдалось. Подкожный способ введения способствовал большей приверженности пациентов терапии.

Ключевые слова: офатумумаб; педиатрический рассеянный склероз, рассеянный склероз; анти-CD20 моноклональные антитела; анти-CD20-терапия.

Контакты: Валерий Михайлович Лебедев; lebedevvaleriy@bk.ru

Для ссылки: Кузьминых ЕД, Лебедев ВМ, Сенченко ВЕ, Черепянский МС, Гончар ВА, Коробко ДС. Первый опыт применения офатумумаба для лечения педиатрического рассеянного склероза в реальной российской клинической практике. Серия случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):72–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-72-77

The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series

Kuzminykh E.D.¹, Lebedev V.M.¹, Senchenko V.E.¹, Cherepyansky M.S.², Gonchar V.A.³, Korobko D.S.^{4,5}

¹N.P. Bekhterev Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; ²Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar; ³Republican Children's Clinical Hospital, Syktyvkar; ⁴Regional Center of Multiple Sclerosis and other Autoimmune Diseases of Nervous system, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk;

⁵Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

¹9, Akademika Pavlova St., St. Petersburg 197022, Russia; ²114, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia; ³166/6, Pushkina St., Syktyvkar 167004, Russia; ⁴130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ⁵52, Krasny Pros., Novosibirsk 630091, Russia

In recent years, the incidence of multiple sclerosis (MS) has increased in the pediatric population. As there are no separate clinical guidelines for the treatment of pediatric MS and therapeutic options have expanded, it is important to discuss and establish new protocols for the treatment of MS in children and adolescents. This article presents a series of clinical cases of the use of ofatumumab in patients under 18 years of age with a relapsing-remitting MS (RRMS).

In the first observation, a 16-year-old female patient with RRMS was switched to ofatumumab therapy due to persistent clinical and radiological activity of the disease during dimethyl fumarate therapy. After the first injection, hyperthermia of up to 38.6 °C and cephalgia were observed, which resolved on the background of symptomatic therapy. No adverse events occurred with subsequent injections, and the patient had clinical and radiological remission during the six-month use of the drug.

In the second observation, a 17-year-old female patient with a four-year history of the disease showed resistance to first-line therapy (interferon β 1a and glatiramer acetate), so therapy was switched to ofatumumab. After the first injection, persistent hyperthermia of up to 39.3 °C was observed for two days, therefore, premedication with antipyretic and antihistamine medication was performed for the next two injections. No further adverse events were recorded, the therapy was well tolerated, and premedication was not required. The clinical remission of the disease lasted for six months and the results of the control MRI showed no signs of disease activity.

In the third observation, ofatumumab therapy was initiated in a 17-year-old patient with rapidly progressive MS. No adverse events were recorded during the 9-month treatment, no signs of the disease activity were detected on the control MRI, and a decrease in the size of some foci was observed. Thus, high short-term efficacy, good tolerability and safety of ofatumumab in the treatment of MS in patients under 18 years of age were demonstrated, which are consistent with the results of the use of the drug in the adult population; no unexpected adverse events were observed. The subcutaneous route of administration contributed to improved patients' adherence to therapy.

Keywords: ofatumumab; pediatric multiple sclerosis; multiple sclerosis; anti-CD20 monoclonal antibody; anti-CD20 therapy.

Contact: Valery Mikhailovich Lebedev; lebedevvaleriy@bk.ru

For reference: Kuzminykh ED, Lebedev VM, Senchenko VE, Cherepyansky MS, Gonchar VA, Korobko DS. The first experience with the use of ofatumumab for the treatment of pediatric multiple sclerosis in real-life clinical practice in Russia. A case series. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):72–77. DOI: 10.14412/2074-2711-2025-1-72-77

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), наиболее распространенное среди людей молодого возраста, которое может возникать и у детей. На долю педиатрического РС приходится 4,4–7,8% всех случаев РС в разных странах [1], при этом в последние 15 лет сообщается об увеличении заболеваемости РС в детской популяции [2, 3]. В отличие от взрослой формы, для педиатрического РС не существует отдельных клинических рекомендаций. Показания, результаты применения, ограничения, проблемы безопасности и процедуры мониторинга препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), касающиеся их использования у взрослых с РС, были подробно описаны в международных и национальных руководствах [1, 4]. Как и в национальных рекомендациях по РС других стран, в нашей стране педиатрический РС упоминается коротко [4]. Рекомендации по его лечению были опубликованы в 2016 г., когда было доступно лишь несколько ПИТРС; в них предлагался эскалационный подход: начинать лечение пациентов с РС с помощью интерферона β (ИФН β) и глатирамера ацетата и использовать высокоэффективные ПИТРС (ВЭ-ПИТРС) у отдельных пациентов, страдающих активной и агрессивной формой РС или не отвечающих на терапию ИФН либо глатирамера ацетатом [5].

Новые и более эффективные ПИТРС в настоящее время доступны во многих странах. Было опубликовано множество наблюдательных исследований по их применению как у взрослых, так и у детей и подростков с РС, при этом в некоторых из них изучались исходы раннего назначения ВЭ-ПИТРС [6]. «Старый» эскалационный подход, по мнению некоторых экспертов, следует изменить в пользу более широкого использования новых ВЭ-ПИТРС (см. рисунок) [1] из-за их превосходства в показателях клинического и радиологического исходов, лучшей переноси-

мости, более низкой частоты прекращения лечения и, в настоящее время, наличия у некоторых современных ВЭ-ПИТРС благоприятного профиля безопасности, сопоставимого с препаратами первой линии¹. Одним из примеров смены подходов могут служить опубликованные данные канадских коллег (регион Альберта): в 2019 г. произошел быстрый переход от инъекционных препаратов (чаще всего ИФН) к более новым и эффективным препаратам, в результате чего в настоящее время в терапии педиатрического РС чаще всего применяются анти-В-клеточные препараты (41%) и финголимод (20%) [7]. В связи с вышесказанным дальнейшее обсуждение и определение новых протоколов лечения РС у детей и подростков представляются крайне актуальными.

Представляем клинические наблюдения, посвященные оценке краткосрочной эффективности и безопасности применения препарата анти-В-клеточной терапии для подкожного введения (офатумумаб) в лечении ремиттирующего РС (РРС) у пациентов младше 18 лет.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка У., 16 лет, впервые госпитализирована в Институт мозга человека (ИМЧ) РАН в июне 2024 г. На момент поступления в неврологическом статусе отмечалась минимальная неврологическая симптоматика в виде изолированных глазодвигательных нарушений.

Дебют заболевания в 2022 г. в возрасте 14 лет в виде гипестезии правой половины головы и лица и правой верхней конечности с последующим самостоятельным регрессом. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены очаги демиелинизации в головном и шейном отделах спинного мозга, удовлетворяющие критериям диссемина-

¹Классификация ПИТРС в соответствии с текущими национальными клиническими рекомендациями [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ции во времени и пространстве. Диагностирован РС, рекомендована терапия диметилфумаратом, которая была инициирована в конце 2022 г. В марте 2024 г. развился второй клинический эпизод в виде гипестезии левой половины лица и левых конечностей, с регрессом на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном. При контрольной МРТ головного мозга от апреля 2024 г. выявлено накопление парамагнетика одним очагом.

С учетом неэффективности терапии диметилфумаратом (обострение и радиологическое прогрессирование заболевания) с целью подавления активности процесса, предотвращения повторных обострений и инвалидизации пациентке рекомендована терапия офатумумабом.

До инициации терапии пациентке был выполнен ряд необходимых лабораторно-инструментальных обследований, в том числе анализы на наличие антител к вирусу ветряной оспы, антител к ядерному антигену вируса гепатита В, а также иммунодиагностика туберкулезной инфекции (T-SPOT.TB) – противопоказаний к терапии не выявлено. 17 июня 2024 г. пациентке была инициирована терапия офатумумабом 20 мг / 0,4 мл подкожно (п/к), в условиях стационара ИМЧ РАН проведены три последовательные инъекции с интервалом 7 дней.

Спустя 3 ч после первой инъекции препарата отмечались следующие нежелательные явления (НЯ): повышение температуры тела до 38,6 °С, диффузная головная боль, с полным регрессом гипертермии и цефалгического синдрома после приема 500 мг парацетамола.

НЯ после повторных инъекций зарегистрировано не было. Перед каждой инъекцией и после введения препарата проводился мониторинг витальных функций пациентки – измерение артериального давления, пульса и температуры тела.

Пациентка поддерживает связь с лечащим врачом, до настоящего времени обострений заболевания и НЯ не зарегистрировано, состояние пациентки остается стабильным, отклонений в контрольных клиническом и биохимическом анализах крови не отмечено. По результатам контрольной МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с контрастированием от 10.12.2024 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров ранее описанных очагов, без МР-признаков активности процесса.

Клиническое наблюдение 2

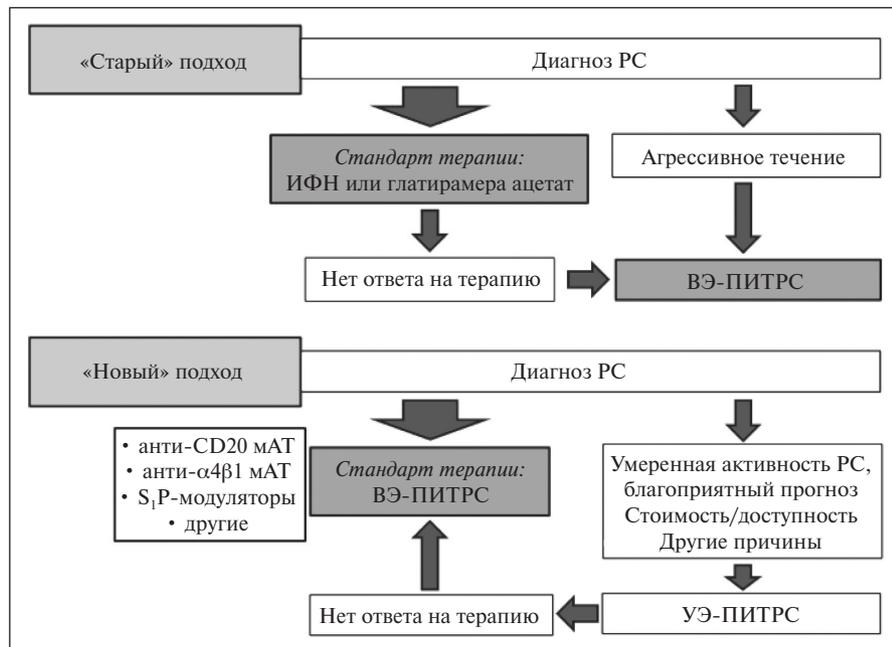
Пациентка М., 17 лет, находилась на стационарном лечении в ИМЧ РАН в июле 2024 г. Дебют заболевания в возрасте 13 лет в виде шаткости, тошноты и рвоты с самостоятельным регрессом. В возрасте 14 лет отмечался повторный эпизод возникновения координаторных нарушений, с самостоятельным регрессом в течение двух дней. На МРТ головного мозга выявлены множественные очаговые изменения демиелинизирующего характера, часть очагов накапливали контрастное вещество. Выявлен интратекальный синтез IgG, исключены инфекционный процесс и системные заболевания соединительной ткани. Установлен диагноз: РРС; с августа 2021 г. начата терапия ИФНβ1а в дозе 22 мкг.

По результатам всех последующих контрольных МРТ головного мозга в течение двух лет отмечалась отрицательная динамика в виде появления новых очаговых изменений с признаками накопления контрастного вещества. Также за период терапии ИФНβ1а отмечались два обострения в виде нарушений чувствительности в нижних конечностях. В марте 2024 г. была произведена смена терапии ПИТРС на глатирамера ацетат, на фоне чего состояние пациентки оставалось клинически стабильным, однако по результатам контрольных МРТ по-прежнему сохранялось радиологическое прогрессирование заболевания в виде появления новых контраст-позитивных очагов в веществе головного и спинного мозга.

С учетом резистентности к терапии ПИТРС первой линии, с целью подавления активности процесса и предотвращения повторных обострений и нарастания инвалидизации пациентке 15.07.2024 инициирована терапия офатумумабом 20 мг / 0,4 мл п/к.

После первой проведенной инъекции отмечалась стойкая гипертермия до 39,3 °С, сохранявшаяся на протяжении двух дней, с постепенным регрессом на фоне приема 1000 мг парацетамола в сутки. Также через 4 дня после первого введения препарата пациентка жаловалась на першение в горле, при осмотре также отмечалась гиперемия небных дужек. Через 4 дня катаральные явления полностью регрессировали.

В связи с высокой и стойкой гипертермией после первой инъекции принято решение о проведении премедикации парацетамолом в дозе 500 мг и клемастином в дозе 1 мг за 60 мин до вто-



Предложение нового терапевтического подхода в лечении РС у детей (адаптировано из [1]).

UЭ-ПИТРС – умеренно эффективные ПИТРС; МАТ – моноклональные антитела
Proposal for a new therapeutic approach for the treatment of MS in children (adapted from [1])

рой и третьей инъекций офатумумаба. На фоне применения вышеуказанной премедикации повторного развития гипертермической реакции, а также других инъекционных или аллергических реакций не выявлено.

Последующие самостоятельные введения один раз в месяц выполнялись без использования премедикации, НЯ зарегистрировано не было, клинически состояние остается стабильным, патологических изменений в клиническом и биохимическом анализах крови не отмечается. 01.12.2024 выполнена контрольная МРТ головного мозга: без отрицательной динамики, отмечается регресс накопления контрастного вещества выявленными очагами.

Клиническое наблюдение 3

Пациент X, 17 лет. Первый клинический эпизод имел место в апреле 2023 г., когда на фоне полного благополучия развились пароксизмальные состояния в виде ощущения жара и слабости мышц верхних конечностей, онемения пальцев, мышц рта, брадикардии, дизартрии длительностью до 10 с с частотой до 10 раз в день. По результатам МРТ выявлено множественное очаговое поражение супра- и инфратенториально, без признаков патологического накопления контрастного вещества. Рекомендовано наблюдение в динамике, жалобы сохранялись. В феврале 2024 г. поступил в отделение нейрохирургии Республиканской детской клинической больницы Сыктывкара по экстренным показаниям. На момент осмотра отмечалось резкое ухудшение зрения на левый глаз, в неврологическом статусе без особенностей. 12.02.2024 при контрольной МРТ головного мозга выявлены новые очаговые изменения демиелинизирующего характера. В цереброспинальной жидкости выявлен 2-й тип синтеза IgG. По результатам зрительных потенциалов выявлены признаки нарушения проведения по демиелинизирующему типу с двух сторон. Диагностирован быстропрогрессирующий РРС, в связи с чем рекомендована терапия ПИТРС второй линии. С 28.03.2024 по настоящее время получает терапию офатумумабом 20 мг п/к ежемесячно. В ходе наблюдения за пациентом каких-либо системных или локальных НЯ выявлено не было, состояние остается стабильным. По результатам контрольной МРТ головного мозга от 11.09.2024 признаков активности процесса не зарегистрировано, отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров отдельных очагов. Отклонений лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время В-лимфоциты рассматриваются как «ключевые игроки» патогенеза РС [8]. Анти-В-клеточные препараты относятся к классу мАТ к CD20-белку на поверхности В-лимфоцитов, эволюция которых проходила от химерных (ритуксимаб, ублитуксимаб) и гуманизированных (окрелизумаб), содержащих мышьиные компоненты, до полностью человеческих мАТ (офатумумаб). Офатумумаб является в настоящее время единственным полностью человеческим мАТ, применяемым в лечении РС [9]. Полностью человеческое мАТ, как и любой белок без мышьиных последовательностей, характеризуется наименьшей иммуногенностью, что может способствовать достижению лучшего профиля безопасности [10, 11]. Кроме того, способ введения препарата также оказывает влияние на безопасность терапии. Подкожное введение офатумумаба мо-

жет способствовать сохранению иммунной защиты организма от инфекций, поскольку оказывает шадящее действие на В-клетки маргинальной и фолликулярной зон в селезенке по сравнению с внутривенным ведением анти-CD20 мАТ, в частности окрелизумаба [12]. Это способствует пониманию некоторых различий в профилях эффективности и безопасности внутри класса анти-CD20 мАТ для лечения РС [12].

Как указано в общей характеристике лекарственного препарата офатумумаб, 20 мг для п/к введения, безопасность и эффективность его применения у детей в возрасте от 0 до 18 лет еще не установлены [13]. Вместе с тем моделирование фармакокинетики и фармакодинамики для педиатрической популяции пациентов с РС показало, что предложенный режим дозирования офатумумаба, применяемый у взрослых, подходит и для детей (старше 10 лет), а восстановление (реплегция) В-лимфоцитов после отмены препарата будет более быстрым [14]. Применение препарата офатумумаб в дозе 20 мг п/к у пациента с РС младше 18 лет вне показаний (off-label) впервые описано в статье, посвященной применению ВЭ-ПИТРС в качестве препаратов первой линии [6]. Результаты этого когортного исследования в детской популяции пациентов с РС (средний возраст – 16 лет) показывают, что использование ВЭ-ПИТРС (включая офатумумаб) в качестве первого препарата снижало риск первого обострения на 54%, характеризовалось более низкой частотой переключения на другие препараты и лучшей переносимостью в среднесрочной перспективе по сравнению с ПИТРС умеренной эффективности [6]. Подробное описание отдельных клинических случаев в данном исследовании представлено не было.

В настоящее время нет публикаций о результатах продолжающегося рандомизированного исследования NEOS, в котором изучаются эффективность и безопасность офатумумаба и сипонимода в сравнении с финголимодом у педиатрических пациентов в возрасте старше 10 и младше 18 лет [15, 16]. В настоящее время продолжается набор участников в исследование, предполагаемая дата первичного завершения – август 2026 г. В клинических рекомендациях отсутствует информация об использовании офатумумаба в лечении детей младше 18 лет [4, 17, 18]. Однако на сайте профильного медицинского сообщества опубликован проект клинических рекомендаций, поданный на утверждение в Минздрав России, где препарат офатумумаб упомянут в соответствующем разделе, посвященном терапии РС у детей: «Пациентам с 10 до 18 лет с агрессивным РРС или резистентностью к ПИТРС, с уровнем РШСИ $\leq 6,5$ баллов², рекомендуются ПИТРС (Приложение 3.7): <...> Офатумумаб 20 мг подкожно 1 раз в месяц. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Комментарий: в связи с недостаточными данными по безопасности и эффективности у детей младше 10 лет данные препараты назначаются по решению врачебной комиссии» [19].

Опыт применения офатумумаба конкретно в дозе 20 мг п/к у пациентов младше 18 лет при другой неврологической патологии также ограничен [13, 14]. В единственном известном случае офатумумаб использовался для лечения

²РШСИ – оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента.

рефрактерного аквапорин-позитивного (AQP4-IgG+) заболевания спектра оптиконевромиелита у ребенка 8 лет в следующем режиме: 20 мг п/к еженедельно в течение 4 нед, затем 20 мг п/к каждые 4 нед [20]. В ряде клинических случаев офатумумаб был применен внутривенно у детей и подростков с заболеваниями, ассоциированными с IgG-антителами к миелин-олигодендрогликовому гликопротеину (MOG), у некоторых из них болезнь имела тяжелое рецидивирующее течение и/или наблюдалась рефрактерность к лечению [21–23]. В целом, продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности, сопоставимый с продемонстрированным в других клинических исследованиях [20–23].

В представленной серии клинических наблюдений показана высокая эффективность препарата офатумумаб в педиатрической популяции. Все пациенты не имели обострений и нарастания неврологических нарушений в течение первого полугодия применения, а по результатам контрольных МРТ-исследований уже через 5–6 мес после начала лечения отсутствовала радиологическая активность заболевания. Полученные данные соответствуют результатам клинических исследований II–III фазы по применению офатумумаба у взрослых пациентов с РС, согласно которым уже в течение первых 12 нед на МРТ наблюдалось выраженное и быстрое уменьшение количества очагов, накапливающих контрастное вещество (Gd+ T1), и новых или увеличивающихся очагов T2 [24, 25]. Профиль безопасности препарата соответствует таковому во взрослой популяции: зарегистрированы лишь инъекционные реакции только после

первых введений. Отмечалась высокая приверженность пациентов лечению в связи с подкожным способом введения препарата, отсутствием необходимости госпитализации для проведения инфузии и необходимости применения препаратов премедикации.

Заключение

Поиск новых опций лечения педиатрического РС приобретает все большую актуальность в связи с ростом заболеваемости и улучшением диагностических возможностей. Новые варианты терапии, появившиеся в течение последних 10–15 лет, предоставляют специалистам возможность делать оптимальный выбор ПИТРС с учетом эффективности, безопасности и приверженности терапии. Анти-CD20 мАТ имеют один из лучших профилей эффективности и безопасности среди препаратов ПИТРС второй линии, а появление подкожной формы офатумумаба с режимом введения 1 раз в месяц, вероятно, значительно увеличит приверженность терапии. В представленной серии клинических наблюдений продемонстрированы высокая краткосрочная эффективность, хорошая переносимость и безопасность применения офатумумаба у пациентов младше 18 лет, соответствующие результатам применения препарата во взрослой популяции; непредвиденных НЯ не наблюдалось. Тем не менее необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами и описание новых клинических случаев с целью накопления и систематизации данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghezzi A. Old and New Strategies in the Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis: A Personal View for a New Treatment Approach. *Neurol Ther.* 2024 Aug;13(4):949-63. doi: 10.1007/s40120-024-00633-6. Epub 2024 Jun 1.
- Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2019 Oct;34(12):705-12. doi: 10.1177/0883073819845827. Epub 2019 Jun 11.
- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):520-32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Клинические рекомендации «Рассеянный склероз» 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения 20.08.2024). [Clinical guidelines “Multiple sclerosis” 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (accessed 20.08.2024) (In Russ.)].
- Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S97-S102. doi: 10.1212/WNL.0000000000002823. Erratum in: *Neurology.* 2016 Nov 8;87(19):2068. doi: 10.1212/WNL.0000000000003369
- Benallegue N, Rollot F, Wiertlewski S, et al; OFSEP (Observatoire Francais de la Sclerose en Plaques) Investigators. Highly Effective Therapies as First-Line Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024 Mar 1;81(3):273-82. doi: 10.1001/jama-neurol.2023.5566
- Yearwood C, Wilbur C. Trends in the Epidemiology and Treatment of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis in Alberta, Canada. *J Child Neurol.* 2023 Apr;38(5):321-8. doi: 10.1177/08830738231176588
- Pröbstel AK, Hauser SL. Multiple Sclerosis: B Cells Take Center Stage. *J Neuroophthalmol.* 2018 Jun;38(2):251-8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000642
- Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol.* 2024 Apr;271(4):1515-35. doi: 10.1007/s00415-023-12007-3
- Vöge NV, Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines.* 2019 Mar 14;7(1):20. doi: 10.3390/biomedicines7010020
- Mayrhofer P, Kunert R. Nomenclature of humanized mAbs: Early concepts, current challenges and future perspectives. *Hum Antibodies.* 2019;27(1):37-51. doi: 10.3233/HAB-180347
- 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 Jul 28;13:814064. doi: 10.3389/fimmu.2022.814064
- Инструкция по применению лекарственного препарата Бонспри® (ОХЛП) ЛП-№(001332)-(РГ-РУ)-251022. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7979032d-b214-4fa5-b9f2-fl731148f509 (дата обращения 20.11.2024). [Instructions for use of the medicinal product Bonspri® (SmPC) LP-№(001332)-(RG-RU)-251022. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7979032d-b214-4fa5-b9f2-fl731148f509 (accessed 20.11.2024) (In Russ.)].
- Skataric M, Savelieva M, Pigeolet E, Leppert D. Ofatumumab Dose Selection in Pediatric Population with Relapsing Multiple Sclerosis. Abstract T-090 for the Ninth American Conference on Pharmacometrics (ACoP9). *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2018;45(Suppl 1):3-134. doi: 10.1007/s10928-018-9606-9
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04926818. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04926818>

16. Gärtner J, Deiva K, Graves J, et al. Innovative Phase 3 NEOS Study Design Evaluating Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Versus Fingolimod in Paediatric Multiple Sclerosis. Poster 102. Poster presented at the 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 13–15 October 2021. Available at: https://www.medcommshyhosting.com/MSKknowledgecenter/ectrims/2021/posters/P102_ECTRIMS2021.pdf (accessed 20.09.2024).
17. National Multiple Sclerosis Society Pediatric MS. Available at: <https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Pediatric-MS>
18. Margoni M, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol*. 2021 May 17;12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095
19. Проект Клинических рекомендаций «Рассеянный склероз» от 2024 (МАВРС). Доступно по ссылке: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/> (дата обращения 20.08.2024). [Draft Clinical Guidelines for Multiple Sclerosis 2024 (MAPCMS). Available at: <https://mapcms.ru/projects/recommendations/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/> (accessed 20.08.2024) (In Russ.)].
20. Maillart E, Renaldo F, Papeix C, et al. Dramatic efficacy of ofatumumab in refractory pediatric-onset AQP4-IgG neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 Feb 25;7(3):e683. doi: 10.1212%2FNNX.0000000000000683
21. Sedani S, Absoud M, Milford D, et al. Good response to Ofatumumab in a child with severe relapsing Neuromyelitis Optica. P675. *Mult Scler J*. 2012;18:(S4):279-508. doi: 10.1177/1352458512459021
22. Gou B, Yang P, Feng J, et al. The case report of AQP4 and MOG IgG double positive NMOSD treated with subcutaneous Ofatumumab. *J Neuroimmunol*. 2023 Mar 15;376:578035. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578035
23. Hiya S, Yoshimura H, Kawamoto M. Successful treatment with subcutaneous ofatumumab in an adolescent patient with refractory myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G-associated disease (MOGAD). *eNeurologicalSci*. 2023 Apr 6;31:100461. doi: 10.1007/s10928-018-9606-9
24. 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):910-24. doi: 10.1177/13524585211044479
25. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al.; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-57. doi: 10.1056/NEJMoa1917246

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

18.11.2024 / 28.01.2025 / 29.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Новартис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Novartis. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кузьминых Е.Д. <https://orcid.org/0009-0008-0841-4765>

Лебедев В.М. <https://orcid.org/0000-0002-3358-5768>

Сенченко В.Е. <https://orcid.org/0009-0006-4737-3199>

Черепянский М.С. <https://orcid.org/0000-0002-3514-8676>

Гончар В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5630-6821>

Коробко Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>