

Factsheet

Ofatumumab (OMB157, Kesimpta®) bei Erwachsenen mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose

Was ist Ofatumumab?

Ofatumumab ist ein vollhumaner, zielgerichteter Anti-CD20-Antikörper, der in den Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II eine überlegene Wirksamkeit und ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber der Erstlinientherapie Teriflunomid zur Behandlung von aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS) zeigte.¹ Dieses Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wurde in der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren bestätigt.^{2,3}

Auf Basis der Ergebnisse der identischen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II erhielt Ofatumumab (OMB157, Kesimpta®) im März 2021 die Zulassung der EU-Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit schubförmig verlaufender MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.⁴

Ofatumumab ist der erste Wirkstoff in der Klasse der Anti-CD20-Antikörper, der von Patient*innen durch eine einmal monatliche subkutane^{a,b,c} Applikation (20 mg) mittels Fertigpen selbst verabreicht werden kann.^{5,6}

Wie wirkt Ofatumumab?

Ofatumumab adressiert spezifisch das Oberflächenantigen CD20, das auf Prä-B-Lymphozyten sowie auf reifen B-Lymphozyten und Gedächtnis-B-Zellen vorkommt.⁷ Diese CD20-positiven Zellen sind vor allem im peripheren lymphatischen Gewebe angesiedelt und spielen eine wichtige Rolle in der MS-Pathogenese.⁸⁻¹¹ Ofatumumab bindet mit hoher Affinität an den CD20-Rezeptor, wobei es auf einem anderen Epitop andockt als andere Anti-CD20-Antikörper.^{7,12} Die starke Bindung an den CD20-Rezeptor erlaubt ein niedriges Dosisvolumen.¹³

Aus immunologischer Sicht ist die subkutane^{a,c} Applikation sinnvoll, da dadurch B-Zellen im peripheren lymphatischen Gewebe direkt und gezielt erreicht werden können.¹⁴⁻¹⁷ Nach der Anlagerung an den CD20-Rezeptor induziert Ofatumumab eine Zytolyse sowohl von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression und bewirkt damit eine rasche und anhaltende Abnahme von CD20-positiven B-Zellen.¹⁵⁻¹⁷

Das CD20-Antigen wird nicht auf Stammzellen, B-Vorläuferzellen (Pro-B-Zellen) oder Plasmazellen exprimiert.⁷ Das heißt, die B-Zell-Rekonstitution sowie die existierende humorale Immunität könnten erhalten bleiben.^{5,18,19}

ASCLEPIOS I- und II-Studien

Die Zulassung basiert auf den Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II mit flexibler Dauer (bis zu 30 Monate). Sie untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofatumumab 20 mg (monatliche [ab Woche 4] subkutane^{a,b,c} Injektionen) im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg (einmal täglich eine orale Tablette) bei Erwachsenen mit einer bestätigten Diagnose der schubförmigen MS.⁶

- Ofatumumab zeigte im Vergleich zu Teriflunomid eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (annualized relapse rate, ARR; primärer Endpunkt) um 51% bzw. 59% ($p < 0,001$ in beiden Studien).¹
- Ofatumumab reduzierte signifikant sowohl die Anzahl der Gadolinium-anreichernden (Gd+) T1-Läsionen um bis zu 98% bzw. 94% ($p < 0,001$) als auch neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen um bis zu 82% bzw. 85% ($p < 0,001$).¹
- Die jährliche Rate des Hirnvolumenverlustes unterschied sich nicht signifikant zwischen der Ofatumumab- und der Teriflunomid-Gruppe.¹
- Ofatumumab zeigte ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wie Teriflunomid.¹

Eine separate Post-hoc-Analyse ergab, dass Ofatumumab neue Krankheitsaktivität bei Patient*innen mit schubförmiger MS unterdrücken kann. Die Wahrscheinlichkeit, den NEDA[†]-3-Status (Freiheit von Schüben, Behinderungsprogression und MRT-Aktivität) zu erreichen, war mit Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid in den Monaten 0–12 dreifach höher (48,0% vs. 25,1% der Patient*innen; $p < 0,001$) und in den Monaten 12–24 achtfach höher (80,0% vs. 35,0% der Patient*innen; $p < 0,001$).²⁰

ALITHIOS: Offene Phase-IIIb-Verlängerungsstudie

Die Open-Label-Verlängerungsstudie ALITHIOS untersuchte die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ofatumumab bei aktiver schubförmiger MS.^{2,3}

Neben der Gesamt-Studienpopulation wurden die Daten der Subgruppe der kürzlich diagnostizierten (Behandlungsbeginn innerhalb von 3 Jahren nach Erstdiagnose), therapienaiven (RDTN) Patient*innen gesondert analysiert.

In die Wirksamkeitsanalyse dieser RDTN-Subgruppe wurden insgesamt 465 Patient*innen aufgenommen, die die ASCLEPIOS I- und II- Zulassungsstudien abgeschlossen hatten. In ASCLEPIOS I und II hatten 233 Patient*innen Ofatumumab erhalten und 232 Teriflunomid. In der offenen Verlängerungsstudie wurden die Patient*innen, die ursprünglich Teriflunomid erhalten hatten, ebenfalls auf Ofatumumab umgestellt. Alle Patient*innen erhielten alle 4 Wochen 20 mg Ofatumumab subkutan. Zum Cut-off nach 6 Jahren hatten 366 Patient*innen (78,7%) ihre Ofatumumab-Therapie beibehalten.²

Die Sicherheitsanalyse, die die Gesamtpopulation der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren betrachtete, umfasste 1.703 Patient*innen. Diese hatten entweder die Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II, oder APLIOS[‡] oder APOLITOS[§] abgeschlossen und traten in die offene Verlängerungsstudie ALITHIOS ein. In den Zulassungsstudien sowie in ALITHIOS erhielten 1.292 Patient*innen Ofatumumab über den gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren. 677 Studienteilnehmer*innen wechselten nach den ASCLEPIOS-Studien von Teriflunomid auf Ofatumumab.

Die Auswertungen der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren bestätigen das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Ofatumumab.^{2,3} Zudem unterstützen die Daten der ALITHIOS-Studie die bestehenden Erkenntnisse, dass eine frühe Therapie mit hochwirksamen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying therapy, DMT) mit einem langfristig besseren Behandlungserfolg bei aktiver RMS assoziiert ist.^{2,3,21,22}

[†] NEDA = no evidence of disease activity.

[‡] APLIOS (NCT03560739): Offene 12-wöchige Phase-II-Studie. Eingeschlossen waren 256 Patient*innen mit RMS, die nach Initialdosierung alle 4 Wochen 20 mg Ofatumumab subkutan erhielten.

[§] APOLITOS (NCT03249714): 24-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Kernphase gefolgt von einer offenen Verlängerungsstudie. Eingeschlossen waren 64 RMS-Patient*innen aus Japan und Russland, die nach Initialdosierung 4-wöchentlich 20 mg Ofatumumab subkutan erhielten.

Wirksamkeit: Kürzlich diagnostizierte, therapienaive Patient*innen

In der Subgruppe der RDTN-Patient*innen, die bis zum Cut-off nach 6 Jahren ihre Ofatumumab-Therapie beibehielten (n = 366) hatten diejenigen Patient*innen, die initial Ofatumumab erhielten (n = 181), über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren im Vergleich zur späteren Umstellung von Teriflunomid (n = 185) eine um 44% reduzierte Anzahl von Schüben.¹ Die ARR wurde unter kontinuierlicher Behandlung mit Ofatumumab über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren von 0,104 in den ASCLEPIOS I- und II-Zulassungsstudien auf 0,050 in der Verlängerungsphase (p = 0,003) weiter gesenkt.^{1,2} Dies entspricht einer ARR-Reduktion von 52%, also etwa einem Schub alle 20 Jahre bei RDTN-Patient*innen.²

Die initial auf Teriflunomid eingestellten RDTN-Patient*innen profitierten durch den Wechsel auf Ofatumumab und zeigten nach der Umstellung eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 71,3% (p < 0,001) (Abb. 1).

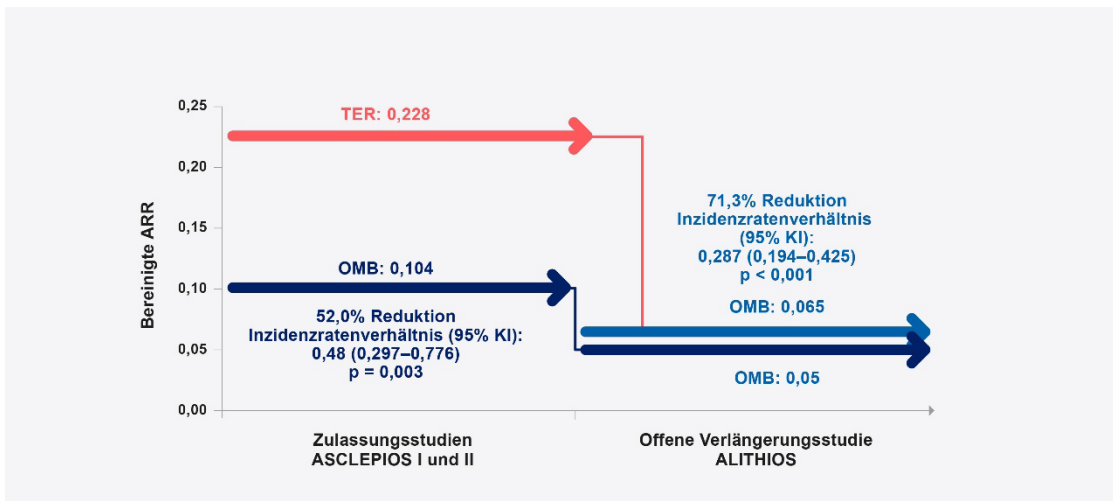


Abbildung 1: Die frühzeitige Behandlung mit Ofatumumab führte bei RDTN-Patient*innen im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der jährlichen Schubrate (mod. nach 2).
ARR: annualized relapse rate; jährliche Schubrate

Die Erstlinientherapie mit Ofatumumab bewirkte eine schnelle und nachhaltige Reduktion der MRT-Läsionsaktivität, die über den Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren aufrechterhalten wurde (Jahr 6: 0,001 Gd+ T1-Läsionen) (Abb. 2). Nach einer Umstellung von Teriflunomid erreichten RDTN-Patient*innen eine signifikante Reduktion der MRT-Läsionsaktivität: Gadolinium-aufnehmende T1-Läsionen reduzierten sich nach Umstellung von Teriflunomid auf Ofatumumab um 98,5% (p < 0,001) (Abb. 2).

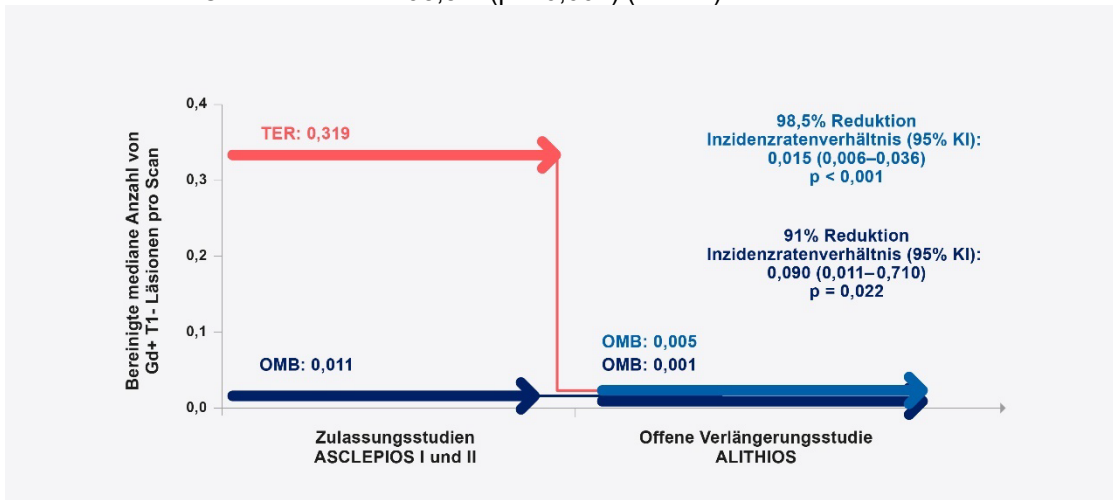


Abbildung 2: Reduktion der Gd+ T1-Läsionen bei RDTN-Patient*innen über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren (mod. nach 2).

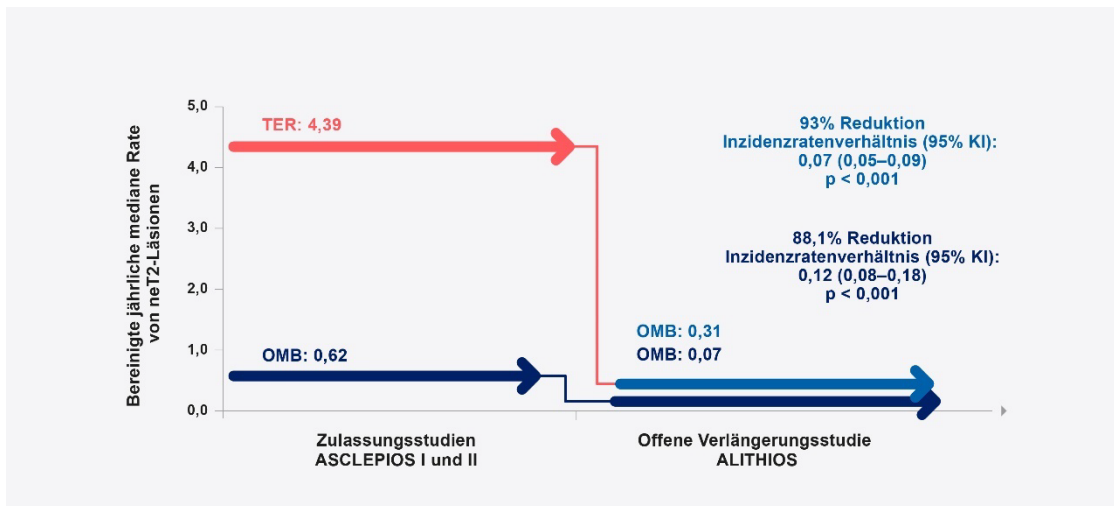


Abbildung 3: Reduktion der neT2-Läsionen bei RDTN-Patient*innen über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren (mod. nach 2).

Die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen unter durchgängiger Ofatumumab-Therapie betrug im 6. Behandlungsjahr 0,07. Nach Umstellung von Teriflunomid gingen neue oder vergrößerte T2-Läsionen um 93,0% zurück ($p < 0,001$) (Abb. 3).²

Die Anzahl von Ereignissen einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression (6-month confirmed disability worsening; 6mCDW) war unter kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie im Vergleich zur Gruppe, die von Teriflunomid auf Ofatumumab umstellte, im Beobachtungszeitraum bis zu 6 Jahren um 21,6% niedriger.² Die 6mCDW-Ereignisrate lag in Jahr 6 in der Erstlinientherapie mit Ofatumumab bei 16,6 % in der Gruppe mit kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie und bei 23,7 % in der Gruppe mit Therapieumstellung. Der positive Effekt der Erstlinientherapie mit Ofatumumab konnte durch die spätere Umstellung nicht mehr eingeholt werden.²

94,4% der RDTN-Patient*innen wiesen unter kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie in Jahr 6 keine Anzeichen von Krankheitsaktivität auf (NEDA-3; no evidence of disease activity-3: keine Schübe, keine Behinderungsprogression, keine MRT-Aktivität) (Abb. 4).²

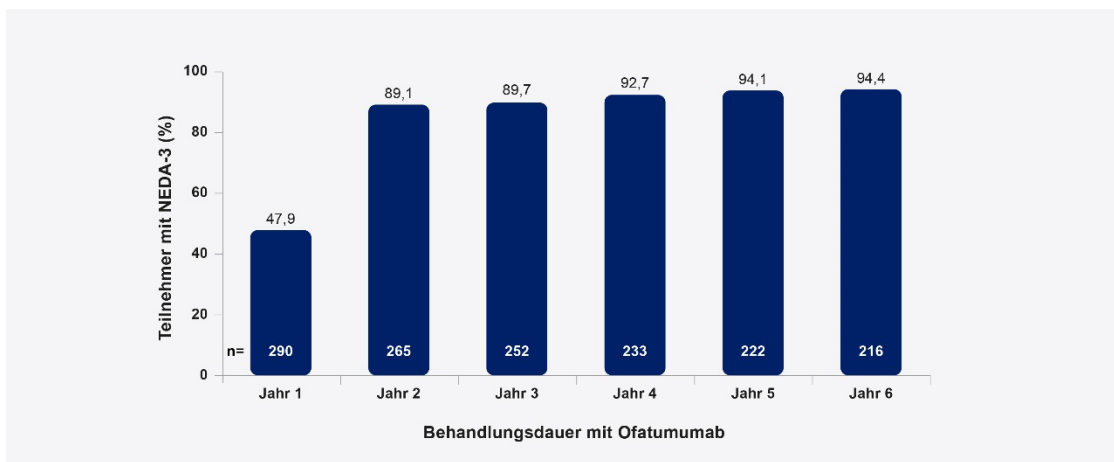


Abbildung 4: 89,1% der RDTN-Patient*innen, die frühzeitig Ofatumumab erhielten, waren nach 2 Jahren frei von Krankheitsaktivität (NEDA-3). Nach einem Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren lag dieser Anteil bei mehr als 94,4% (mod. nach 2).

Wirksamkeit: ALITHIOS-Gesamtpopulation

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Subgruppe der RDTN-Patient*innen für den Behandlungszeitraum von bis zu 6 Jahren stehen in Einklang mit den Daten für die gesamte ALITHIOS-Studienpopulation.^{2,3} Auch hier erfüllten über 90% der Patient*innen in beiden Armen (kontinuierliche Behandlung mit Ofatumumab oder späterer Switch) in Jahr 6 die NEDA-3-Kriterien und waren frei von Krankheitsaktivität.³ Hinsichtlich der nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression zeichnete sich in der Gesamtpopulation ebenfalls ein Wirksamkeitsvorteil der frühen Ofatumumab-Therapie ab, die eine Behinderungsprogression gegenüber dem späteren Wechsel von Teriflunomid auf Ofatumumab nachhaltig verzögerte.³

Sicherheit: ALITHIOS-Gesamtpopulation

Die Sicherheitsdaten für den Beobachtungszeitraum über bis zu 6 Jahre bestätigen die gute Verträglichkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Ofatumumab.³ Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet.³

Die Raten unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer Infektionen waren konsistent mit denen der ASCLEPIOS I- und II-Zulassungsstudien.³

Die mittleren Immunglobulin G (IgG)-Serumspiegel blieben auch im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren unter Ofatumumab im Normbereich stabil und die Mehrheit der Patient*innen (97,2%) hatte IgG-Spiegel über der unteren Normgrenze (LLN) (Abb. 5).³

Die Lymphozyten (Abb. 6) wie auch die Neutrophilenzahlen waren in der Ofatumumab-Gruppe im Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren stabil.³

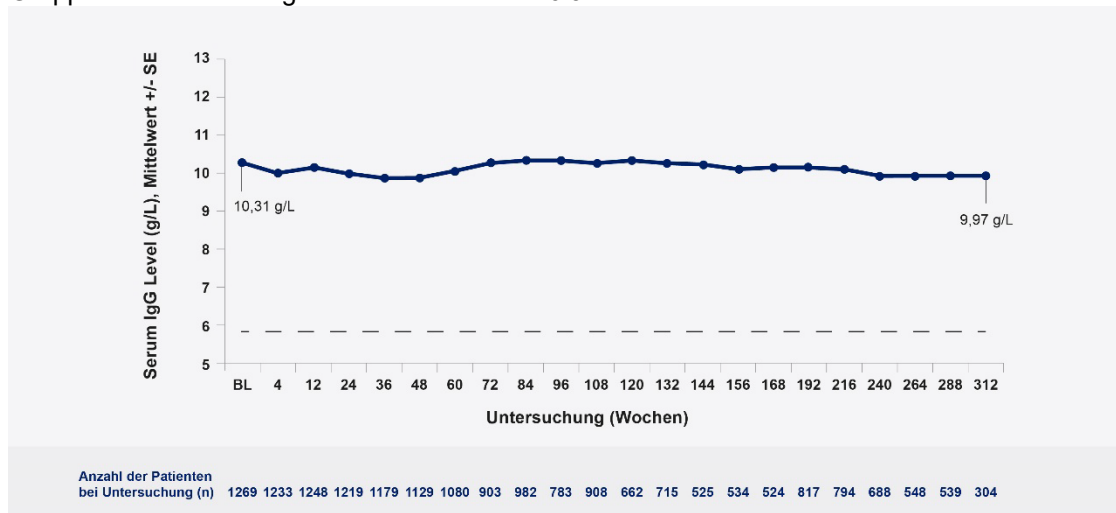


Abbildung 5: Die Serum-IgG Mittelwerte blieben über den Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren stabil (mod. nach 3).

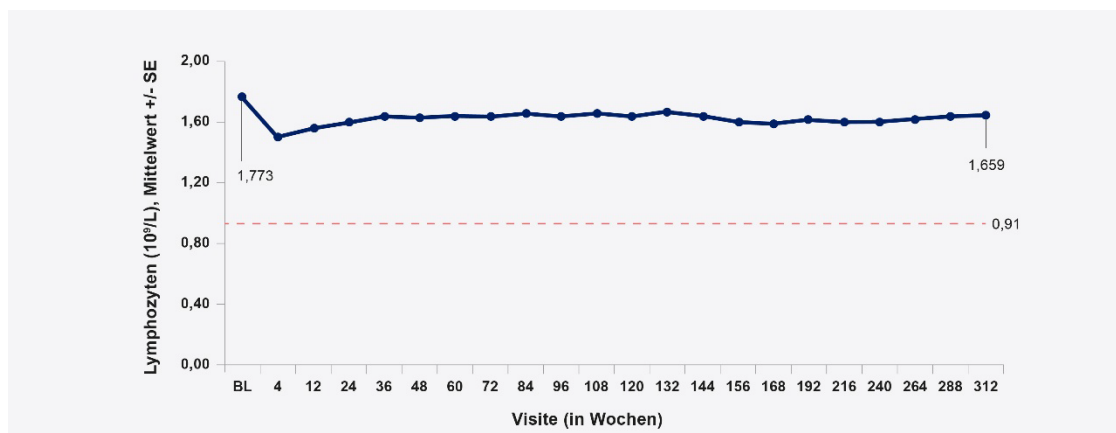


Abbildung 6: Der Lymphozyten-Mittelwert blieb in der Ofatumumab-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zu 6 Jahren stabil (mod. nach 3).

Daten aus dem Behandlungsalltag²³

Ergebnisse einer prospektiven, patient*innenzentrierten Real-World-Beobachtungsstudie unterstützen die bisher in Studien belegte Sicherheit von Ofatumumab und zeigen, dass der Anti-CD20-Antikörper von Patient*innen mit aktiver RMS gut akzeptiert und vertragen wird. Ausgewertet wurden die Angaben von 99 Patient*innen mit aktiver RMS, die mittels Fragebogen, Telefoninterview und klinischer Arztdokumentation erfasst worden waren. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Ofatumumab betrug 9,8 Monate.

- 23% der Patient*innen (n = 23) hatten während der Erstapplikation von Ofatumumab keine Nebenwirkungen. Auftretende Nebenwirkungen waren von milder Ausprägung.
- 72,3% der Patient*innen (n = 60) gaben an, im weiteren Behandlungsverlauf keine Nebenwirkungen mehr gehabt zu haben.
- Zu den häufigen berichteten Nebenwirkungen zählten Schüttelfrost/Fieber (48,2%), Kopfschmerzen (45,8%) und Gliederschmerzen (44,6%).
- Eine erhöhte Infektneigung konnte nicht beobachtet werden.
- 87% der Patient*innen (n = 72) empfanden nach erfolgter Schulung die Handhabung von Ofatumumab als subkutane Anwendung als „sehr einfach“. Die Compliance war dementsprechend hoch: 88% (n = 73) gaben an, sich „sehr stark“ an die monatlichen Selbstinjektionen zu halten.

^a Die Behandlung ist durch eine Ärzt*in mit Erfahrung in der Behandlung neurologischer Erkrankungen einzuleiten.

^b Nach einer erfolgten Initialdosis in den Wochen 0, 1 und 2.

^c Erst nach Schulung durch entsprechend geschultes medizinisches Fachpersonal.

Referenzen

1. Hauser S et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):546-557. doi: 10.1056/NEJMoa1917246.
2. Pardo, G et al. Longer-term (Up to 6 Years) Efficacy of Ofatumumab in People with Recently Diagnosed and Treatment-naive Relapsing Multiple Sclerosis (S31.003) *Neurology.* 2024; Vol. 102. No. 17 supplement_1.
3. Wiendl, H et al. Longer-term Safety and Efficacy of Ofatumumab in People with Relapsing Multiple Sclerosis for Up to 6 Years (P9-6.010). *Neurology.* 2024; Vol. 102. No. 17_supplement_1.
4. European Commission, Public Health – Union Register of medicinal products.
5. Bar-Or A et al. Onset of B-cell depletion with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: results from the APLIOS bioequivalence study. *Neurol* 2020; 94 (Supplement); 3971.
6. Fachinformation Kesimpta®.
7. Smith P et al. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 antibody achieving potent B-cell depletion through binding a distinct epitope. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress; September 2016; London, UK. Poster 1143.
8. Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr.* 1974 Jun 1;52(11):511–515. doi: 10.1007/BF01468720.
9. Westermann J et al. Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Clin Investig* 1992 Jul;70(7):539-544. doi: 10.1007/BF00184787.
10. Lehmann-Horn K et al. Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 May;6(3):161-73. doi: 10.1177/1756285612474333.
11. Disanto G et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Mar 13;78(11):823-832. doi: 10.1212/WNL.0b013e318249f6f0.
12. Savelieva M et al. Dose-response model for B-cell count reduction under Ofatumumab treatment. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress; 2015; Poster P730.
13. Hauser SL et al. Ofatumumab vs Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of No Evidence of Disease Activity (NEDA-3) from ASCLEPIOS I and II Trials. *EAN* 2020; Abstract LB62.
14. Wu F et al. Fluorescence imaging of the lymph node uptake of proteins in mice after subcutaneous injection: molecular weight dependence. *Pharm Res.* 2012 Jul;29(7):1843-1853. doi: 10.1007/s11095-012-0708-6.
15. Richter WF et al. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J.* 2012 Sep;14(3):559-570. doi: 10.1208/s12248-012-9367-0.
16. Migotto MA et al. Comparison of Biodistribution Following Subcutaneous and Intravenous Administration of a Novel Zirconium-89 Labeled Anti-CD20 Antibody Using Imaging. *Neurol.* 2018;24(2):589–594.
17. Smith P et al. Low-dose, subcutaneous anti-CD20 therapy effectively depletes B-cells and ameliorates CNS autoimmunity. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress; September 2016; Poster P401.
18. Hauser SL et al. B-cell Depletion and Efficacy Outcomes with Ofatumumab: Subgroup Analysis From the Pooled Phase 3 ASCLEPIOS I and II Trials. *AAN* 2020; Poster P7.1-013.
19. Graham G et al. Sustained and rapid B-cell depletion with ofatumumab: Population pharmacokinetic B-cell modeling in relapsing MS patients. *ACTRIMS-ECTRIMS* 2020; Poster P0396.

20. Kappos L et al., Five-Year Efficacy Outcomes of Ofatumumab in Relapsing MS Patients: Insights From ALITHIOS Open-label Extension Study. EAN 2023; EPR-097.
21. Kavaliunas A et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Mult Scler. 2017 Aug;23(9):1233-1240. doi: 10.1177/1352458516675039.
22. He A et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):307-316. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3.
23. Klimas R et al. Über ein Jahr B-Zell-gerichtete Therapie mit Ofatumumab s.c.: erste Ergebnisse einer prospektiven, patientenzentrierten Real-world-Beobachtungsstudie. Nervenarzt. 2023;923-933. published online 12 April 2023. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01470-y>.

###

Pressekontakt

Eva Mispelbaum

Novartis Pharma GmbH

Communications Neuroscience

presse.deutschland@novartis.com

C-ID: 189125-3