

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 Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II eine überlegene Wirksamkeit und ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zur Erstlinientherapie Teriflunomid zeigte.¹
- Auf Basis der Ergebnisse der identischen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studien ASCLEPIOS I und II¹ erhielt Ofatumumab (OMB157, Kesimpta®) Ende März die Zulassung der EU-Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.²
- Ofatumumab ist der erste Wirkstoff in der Klasse der Anti-CD20-Antikörper, der von Patienten* durch eine einmal monatliche** (ab Woche 4) subkutane Applikation (20 mg) mit dem Sensoready® Fertipen selbst verabreicht werden kann.^{3,4}

Wie wirkt Ofatumumab?

- Ofatumumab adressiert spezifisch das Oberflächenantigen CD20, das auf Prä-B-Lymphozyten sowie reifen B-Lymphozyten und Gedächtnis-B-Zellen vorkommt.⁵ Diese CD20-positiven Zellen sind vor allem im peripheren lymphatischen Gewebe angesiedelt und spielen eine wichtige Rolle in der MS-Pathogenese.⁶⁻⁹
- Ofatumumab bindet mit hoher Affinität an den CD20-Rezeptor, wobei es auf einem anderen Epitop andockt als andere Anti-CD20-Antikörper.^{5,10} Die starke Bindung an den CD20-Rezeptor erlaubt die Gabe niedriger Dosisvolumina wie sie für eine subkutane Verabreichung benötigt werden.¹¹
- Aus immunologischer Sicht ist die subkutane Applikation sinnvoll, da dadurch direkt B-Zellen im peripheren lymphatischen Gewebe gezielt erreicht werden können.¹²⁻¹⁵
- 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.¹³⁻¹⁵
- Das CD20-Antigen wird nicht auf Stammzellen, B-Vorläuferzellen (Pro-B-Zellen) oder Plasmazellen exprimiert.⁵ Das heißt, die B-Zell-Rekonstitution sowie die existierende humorale Immunität bleiben erhalten.^{3,16,17}
- Die niedrig dosierte, monatliche** (ab Woche 4) subkutane Applikation von Ofatumumab ermöglicht somit einen zielgerichteten Anti-CD20-Therapieansatz.^{3,16,17}

ASCLEPIOS I und II-Studien

Die Zulassung basiert auf den Phase III-Studien ASCLEPIOS I und II mit flexibler Dauer (bis zu 30 Monate), in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofatumumab 20 mg (monatliche** [ab Woche 4], subkutane Injektionen) im Vergleich zu Teriflunomid 14 mg (einmal täglich orale Tabletten) bei Erwachsenen mit einer bestätigten Diagnose der schubförmigen MS untersucht wurden.⁴

- Ofatumumab zeigte im Vergleich zu Teriflunomid eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (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 94 % bzw. 98 % ($p < 0,001$) 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

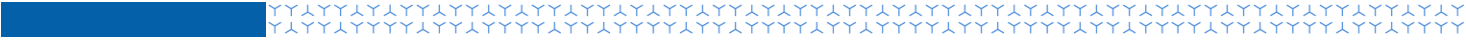
Eine separate Post-hoc-Analyse ergab, dass Ofatumumab neue Krankheitsaktivität bei RMS-Patienten unterdrücken kann. Die Wahrscheinlichkeit, NEDA-3 (keine Schübe, keine MRT-Läsionen und keine Verschlechterung der Behinderung in Kombination) zu erreichen, war mit Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid in den Monaten 0-12 (47,0% vs. 24,5% der Patienten; $p < 0,001$) 3-fach höher und in den Monaten 12-24 (87,8% vs. 48,2% der Patienten; $p < 0,001$) 8-fach höher.⁷

*Die erste Injektion sollte unter Anleitung von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden

**Nach einer Initialdosierung in den Wochen 0, 1 und 2

Referenzen

1. Hauser S, Bar-Or A, Cohen J et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020; 383(6): 546–557.
2. European Commission, Public Health – Union Register of medicinal products <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/>
3. Bar-Or A, Fox E, Goodyear A et al. Onset of B-cell depletion with subcutaneous administration of ofatumumab in relapsing multiple sclerosis: results from the APLIOS bioequivalence study. *Neurology* 2020;94 (Supplement); 3971.
4. Fachinformation Kesimpta®
5. Smith P, Kakarieka A, Wallstroem E. Ofatumumab is a fully human anti-CD20 antibody achieving potent B-cell depletion through binding a distinct epitope. Poster 1143, presented at the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) Congress; September 14-17; 2016; London, UK.
6. Trepel F Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr* 1974; 52(11): 511-515
7. Westermann & J Pabst R Distribution of lymphocyte subsets and natural killer cells in the human body. *Clin Investig* 1992; 70(7): 539-544.
8. Lehmann-Horn K et al. Ther Adv Neurol Disord Targeting B cells in the treatment of multiple sclerosis: recent advances and remaining challenges. 2013; 6(3):161-73.
9. Disanto G et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurol* 2012;78: 823-832
10. Savelieva M et al. Dose-response model for B-cell count reduction under Ofatumumab treatment. ECTRIMS 2015; Poster P730.
11. 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.
12. Wu F et al. Fluorescence imaging of the lymph node uptake of proteins in mice after subcutaneous injection: molecular weight dependence. *Pharm Res* 2012; 29: 1843-1853.
13. Richter WF et al. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *AAPS J* 2012; 14: 559-570.
14. 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(Supp 2): 589-594.
15. Smith P, Huck C, Wegert V et al. Low-dose, subcutaneous anti-CD20 therapy effectively depletes B-cells and ameliorates CNS autoimmunity. Poster P401, presented at ECTRIMS; September 2016; London, UK.

- 
16. 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.
 17. Graham et al. Sustained and rapid B-cell depletion with ofatumumab: Population pharmacokinetic B-cell modeling in relapsing MS patients. ACTRIMS-ECTRIMS 2020; Poster P0396.