

Ofatumumab in der Behandlung der Multiplen Sklerose – Eine Übersicht der präklinischen und klinischen Daten

Ofatumumab in the treatment of multiple sclerosis – A summary of preclinical and clinical data

**OPEN
ACCESS**

Autorinnen/Autoren

Juliane Klehmet¹, Tobias Bopp^{2,3}

Institute

- 1 Klinik für Neurologie, Zentrum für Multiple Sklerose, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany
- 2 Institut für Immunologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany
- 3 Forschungszentrum für Immuntherapie (FZI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Germany

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Ofatumumab, Anti-CD20-Antikörper, B-Zellen, Sicherheit

Keywords

Multiple Sclerosis, Ofatumumab, Anti-CD20-antibody, B-cells, Safety

eingereicht 24.01.2024

akzeptiert nach Revision 27.06.2024

Artikel online veröffentlicht 2024

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr

DOI 10.1055/a-2365-0966

ISSN 0720-4299

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD Dr. Juliane Klehmet

Klinik für Neurologie, Zentrum für Multiple Sklerose,

Jüdisches Krankenhaus Berlin

Berlin

Germany

juliane.klehmet@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund B-Zell-gerichtete Therapien sind hochwirksam bei Multipler Sklerose (MS). Die meisten dieser Therapien sind in langen Intervallen intravenös zu applizieren. Seit 2021 ist aber auch Ofatumumab zur Behandlung der MS zugelassen, ein Anti-CD20-Antikörper, der aufgrund hoher Affinität zur Zielstruktur niedrig dosiert und monatlich subkutan verabreicht wird.

Methoden Es wird eine Übersicht über aktuelle praxisrelevante immunologische und klinische Daten zu Ofatumumab gegeben.

Ergebnisse Die hohe Affinität von Ofatumumab zur Zielstruktur erlaubt eine niedrige Dosierung in kleinem Volumen, wobei das Freisetzungs- und Resorptionsverhalten nach subkutaner Applikation hohe Konzentrationen in den Lymphknoten und eine graduelle B-Zell-Depletion ermöglicht. Ein schneller Wirkeintritt ist ebenso gegeben wie eine B-Zell-Repletion innerhalb weniger Monate bei Therapieabbruch. Langzeitdaten zeigen über bis zu vier Jahre stabile IgG-Spiegel und eine nachhaltige hohe Wirksamkeit hinsichtlich Schubrate, Progression und Kognition, wobei der Vorteil gegenüber Teriflunomid in den klinischen Studien größer war, je früher die Therapie begonnen wurde. Ofatumumab zeigt ein spezifisches B-Zell-Depletionsmuster. CD20-exprimierende B-Zell-Vorläuferzellen im Knochenmark bleiben erhalten und damit auch die Induzierbarkeit und Ausdifferenzierung von Plasmazellen. Die Ausbildung eines humoralen immunologischen Gedächtnisses ist daher möglich. Vierjahres-Studiendaten zeigten keine Auffälligkeiten in der Rate schwerer Infektionen oder maligner Erkrankungen.

Schlussfolgerung Ofatumumab ist eine innovative B-Zell-gerichtete Therapie. Es ist hochwirksam bei guter Sicherheit und Verträglichkeit und gut steuerbar bei erhaltener Immunkompetenz gegenüber Pathogenen.

ABSTRACT

Background B-cell targeted therapies are highly effective in multiple sclerosis (MS). Most of these therapies are administered intravenously at long intervals. Ofatumumab, an anti-CD20 antibody that is administered subcutaneously at low doses on

a monthly basis due to its high affinity to the target structure, became available for the treatment of MS in 2021.

Methods An overview of practice-relevant immunological and clinical data on ofatumumab is provided.

Results The high affinity of ofatumumab to the target structure allows low dose and low volume administration, with the release and absorption profile after subcutaneous application allowing for high concentrations in the lymph nodes and gradual depletion of B-cells. Rapid onset of action is achieved as well as B-cell repletion within a few months in case of discontinuation of therapy. Long-term data show stable IgG levels over up to four years and high efficacy with respect to relapse rate, progression, and cognition. According to current study data,

the effect compared to teriflunomide is greater the earlier therapy is initiated. Ofatumumab has a specific B-cell depletion pattern. CD20 expressing B-cell progenitor cells in the bone marrow are preserved and therefore also the inducibility and differentiation of plasma cells. The formation of a humoral immunological memory is therefore possible. Four-year study data showed no abnormalities in the rate of severe infections or malignancies.

Conclusions Ofatumumab is an innovative B-cell targeted therapy. It is highly effective with a good safety and tolerability profile, well controllable and maintains immunocompetence against pathogens.

Einleitung

Die Pathologie der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) umfasst inflammatorische und neurodegenerative Prozesse, die zur Akkumulation neuronaler Schäden führen [1]. Die Inflammation wird zu Beginn durch peripher mobilisierte Immunzellen unterhalten, insbesondere Makrophagen und CD8⁺-T-Zellen sowie in geringerem Maße CD4⁺-T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen. B-Zellen haben außerdem maßgeblichen Einfluss auf die T-Zell-Mobilisation und -Aktivität. Aktivierte Immunzellen dringen aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem (ZNS) ein und verursachen akute fokale Läsionen. Im Verlauf lässt sich eine Atrophie der weißen und grauen Substanz beobachten [1]. Im späteren Krankheitsverlauf nehmen ZNS-intrinsische chronische Inflammationsprozesse an Bedeutung zu. Dabei trägt die Aktivierung ZNS-ständiger Mikrogliazellen maßgeblich zur Inflammation und Neurodegeneration bei [2]. Die Mikroglia-Aktivierung kann mit den verfügbaren Therapieoptionen nicht ausreichend adressiert werden. Da demnach die Wirkung auf zentrale Prozesse unzureichend ist, ist ein frühestmöglichster Beginn der immunmodulatorischen Behandlung essenziell, um die Plastizitätsreserve zu schonen und neuronale Schäden zu begrenzen. Hier besteht das größte Potenzial, den Krankheitsverlauf langfristig positiv zu beeinflussen. In einer großen Kohortenstudie konnte eine frühe hocheffektive Therapie das Risiko für eine Behinderungsprogression um 54 % verringern [3].

B-Zell-gerichtete Therapien

B-Zell-gerichtete Therapien wie die monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sind aus der onkologischen und rheumatologischen Anwendung bekannt. Aufgrund ihrer immunologischen Effekte sind sie mittlerweile auch als hocheffiziente krankheitsmodifizierende Therapien der Multiplen Sklerose (MS) etabliert und können bei Patienten mit MS eine signifikante Verringerung der Schubraten im Vergleich zu Interferon beta-1a bewirken [4]. Im Jahr 2022 machten B-Zell-gerichtete Therapien in den USA bereits die Hälfte aller Neuverordnungen aus [5, 6]. Die meisten Anti-CD20-Antikörper werden in langen Intervallen intravenös appliziert. Der erste Vertreter dieser Substanzklasse in der Therapie der MS war Rituximab, das zwar effektiv ist [7], aber keine Zulassung für dieses Anwendungsgebiet besitzt. Im Jahr 2018 wurde dann Ocrelizumab zur Be-

handlung der aktiven MS sowie der primär progredienten MS zugelassen. Es ist alle sechs Monate ebenfalls intravenös zu applizieren [8]. Jüngster Vertreter der intravenös zu applizierenden Anti-CD20-Antikörper ist Ublituximab, das zur Behandlung der aktiven MS seit 2023 zugelassen und seit Februar 2024 verfügbar ist. Das Applikationsintervall beträgt auch hier sechs Monate. Ublituximab zeichnet sich durch eine spezifische Glykosylierung aus, die die Affinität zu Fc-Rezeptoren erhöht und dadurch eine vorwiegend antikörperabhängige zelluläre Zytolyse von B-Zellen bewirkt [9]. Im Mai 2024 erhielt Ocrelizumab zur subkutanen Applikation die Empfehlung zur Zulassung durch das EU-CHMP [10]. Sowohl bei der Anwendung von Ocrelizumab als auch bei Ublituximab ist eine Prämedikation mit Methylprednisolon (oder einem Äquivalent) sowie einem Antihistaminikum zur Verringerung der Häufigkeit und Schwere von injektionsbezogenen Reaktionen (IRR) nötig [8, 9].

Das seit 2021 zugelassene Ofatumumab ist der erste vollständig humane Anti-CD20 Antikörper, der aufgrund der vergleichsweise hohen Affinität niedrig dosiert subkutan appliziert werden kann. Intention dieser Entwicklung war ein Wirkstoff, der bei Applikation in niedriger Dosis gezielt die Orte der B- und T-Zellinteraktion erreicht, vor allem das lymphatische Gewebe. Mittel der Wahl für die lymphatische Absorption eines hochmolekularen Wirkstoffs ist die subkutane Verabreichung. Ofatumumab erfüllt die Anforderungen hinsichtlich der Affinität zur Zielstruktur, der Dosierung und der subkutanen Applikation [11].

Pharmakologische Bedeutung der subkutanen Applikation

Pharmakologisch und pharmakodynamisch weist die subkutane Gabe besondere Merkmale auf. Subkutan angewendetes Ofatumumab zeigt ein verzögertes Freisetzungsverhalten und Resorptionsprofil mit einer T_{max} von 4,3 Tagen [12]. Es wird hauptsächlich in das Lymphsystem resorbiert [12], da hochmolekulare Proteine über Lymphgefäße in der Hypodermis zu fast 100 % ins lymphatische System gelangen [13, 14]. Da sich bis zu 98 % der Lymphozyten im Lymphsystem und im Gewebe befinden, ermöglicht dies eine graduelle und gezielte Interaktion mit der Zielstruktur CD20

auf B-Zellen [15]. Präklinische Daten zeigen für Ofatumumab bei subkutaner Gabe höhere Wirkstoffkonzentrationen in den Lymphknoten als bei intravenöser Verabreichung [16].

Immunologische Besonderheiten von Ofatumumab

Der Oberflächenmarker CD20 ist als Zielstruktur für die B-Zell-Depletion aus immunologischer Sicht besonders geeignet, da er nicht in allen Phasen der B-Zellreifung exprimiert wird. Die Expression beginnt im Stadium der Prä-B-Zellen, ist hier aber noch niedrig. In den weiteren Reifungsstadien (naive B-Zellen, aktivierte B-Zellen und Memory-B-Zellen) wird CD20 stärker exprimiert, auf Plasmablasten wiederum nur noch in geringem Maße und auf Antikörpersezernierenden Plasmazellen gar nicht mehr [17]. Die humorale Immunreaktion auf Pathogene bleibt dadurch auch unter CD20-gerichteten Therapien erhalten [18] (► **Abb. 1**). Allerdings sind kurzlebige Plasmablasten mit geringer CD20-Expression maßgeblich am entzündlichen Geschehen bei MS beteiligt [19]. Präklinische Daten zu Ofatumumab legen nahe, dass vor allem die für das entzündliche Geschehen verantwortlichen B-Zell-Subpopulationen depletiert werden [20]. Dies wird möglich aufgrund der hohen Affinität zur Zielstruktur. Die B-Zell-Depletion erfolgt dabei überwiegend komplement-vermittelt, was mutmaßlich zur hohen Effektivität in niedriger Dosis und damit zur Eignung für die subkutane Applikation beiträgt [21].

Präklinische Untersuchungen zu Ofatumumab zeigen spezifische Depletionsmuster in verschiedenen Geweben. An transgenen Mäusen, die das humane CD20-Molekül auf B-Zellen exprimieren, wurde gezeigt, dass subkutan appliziertes Ofatumumab in human-

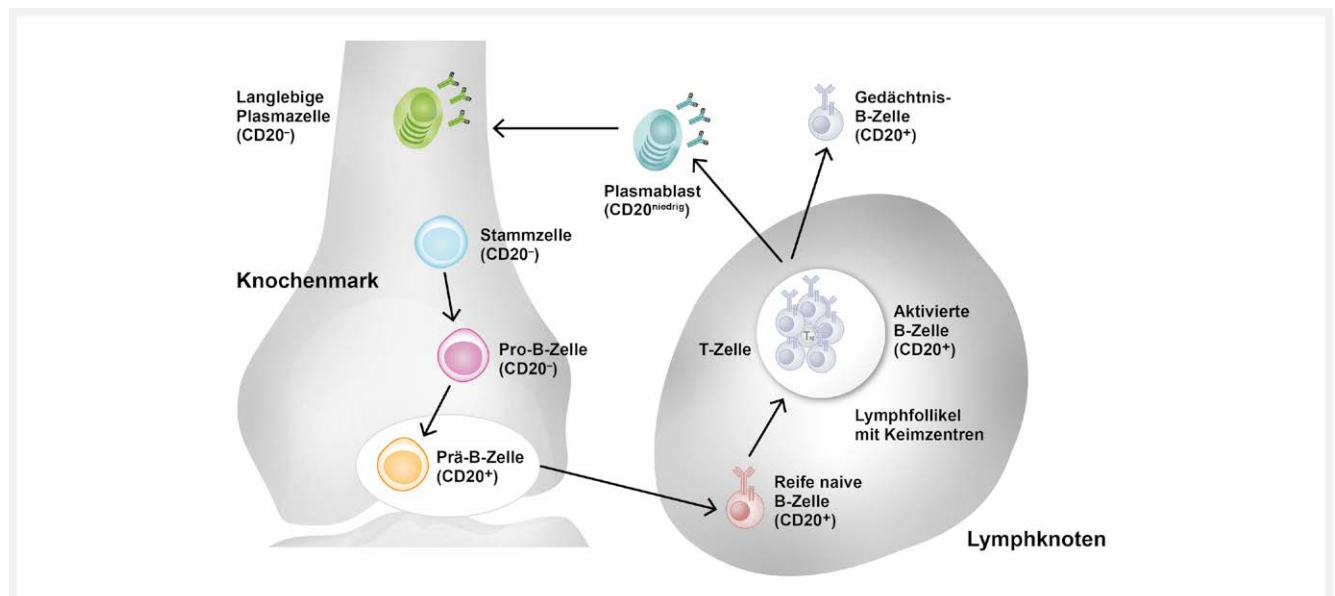
äquivalenten Dosen Marginalzonen- und folliculäre B-Zellen in lymphatischen Organen verschont. Diese Zellen sind für die Immunüberwachung sowie für die Initiation und Aufrechterhaltung der humoralen Immunantwort wichtig [22]. Im Knochenmark resultierte bei subkutaner Applikation in humanäquivalenten Dosen eine niedrige effektive Konzentration von Ofatumumab und Vorläuferzellen (unter anderem Vorläuferpool der Prä-B-Zellen) blieben erhalten [22].

Die bis hier beschriebenen Beobachtungen zur subkutanen Applikation von Ofatumumab stammen aus präklinischen Untersuchungen. Erste Daten aus einer kleinen Patientenpopulation unter Ofatumumab-Behandlung (n = 19) scheinen die präklinischen Daten zu bestätigen. Demnach blieben naive CD19⁺ B-Zellen und humorale Gedächtniszellen unter einer Behandlung mit Ofatumumab erhalten [23]. Die Erkenntnisse aus den klinischen Studien zu Ofatumumab legen außerdem die Übertragbarkeit der präklinischen Daten auf die klinische Anwendung nahe, wie im Weiteren ausgeführt wird.

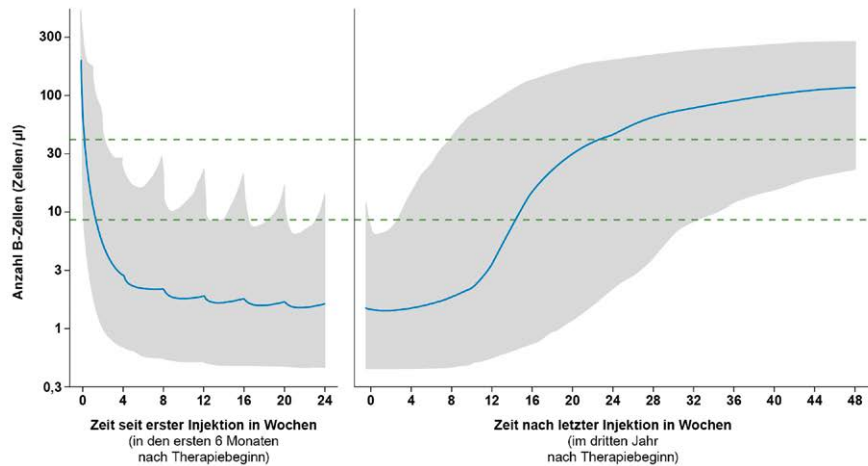
Bedeutung in der klinischen Praxis

B-Zellen, Immunglobuline, und Immunkompetenz

Ein pharmakokinetisches Modell basierend auf Daten aus den klinischen Studien der Phasen II und III zu Ofatumumab konnte zeigen, dass mit einer monatlichen Applikation von Ofatumumab in einer Dosierung von 20 mg konstante B-Zell-Spiegel im optimalen Bereich erzielt werden. Dabei wird eine relevante B-Zell-Depletion (definiert als eine Anzahl von acht CD19⁺ B-Zellen je Mikroliter) im Median innerhalb von elf Tagen erreicht (► **Abb. 2**). Die zwischen den monatlichen Applikationen beobachtete B-Zell-Repletion (Erreichen der unteren Normgrenze) war vernachlässigbar [24]. Nach



► **Abb. 1** Entwicklung der B-Lymphozyten und CD20-Expression. Aus CD20-negativen hämatopoetischen Stammzellen entwickeln sich im Knochenmark über multipotente Vorläuferzellen zunächst CD20-negative Pro-B-Zellen, die dann weiter ausdifferenzieren zu CD20-exprimierenden Prä-B-Zellen. Die funktionelle Ausreifung zur naiven, reifen B-Zelle erfolgt in der Peripherie in Lymphknoten, wo auch im Falle eines Antigenkontakts unter T-Zellstimulation die Aktivierung erfolgt. Aus den reifen aktivierten B-Zellen entstehen in der Peripherie CD20-exprimierende Gedächtnis-B-Zellen sowie antikörperproduzierende Plasmazellen. Periphere antikörperproduzierende Plasmazellen (Plasmablasten) exprimieren nur noch wenig CD20. Die sich daraus bildenden langlebigen Plasmazellen im Knochenmark sind CD20-negativ. CD20⁻: CD20-negativ; CD20⁺: CD20-positiv.



► **Abb. 2** Simulierte mediane B-Zellzahl und 90%-Prädiktionsintervall. Links: B-Zell-Depletion über 24 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ofatumumab. Rechts: B-Zell-Repletion bei einem Behandlungsstopp nach zwei Jahren. (Abb. basiert auf Daten aus Yu et al. [24]).

Absetzen der Behandlung betrug die Zeit von der letzten subkutanen Applikation bis zur B-Zell-Repletion (Erreichen der unteren Normgrenze oder des Baseline-Werts) im Median 24,6 Wochen [12]. Aus der pharmakokinetischen Modellierung ergab sich eine mediane Dauer bis zur B-Zell-Repletion von 23 Wochen, wenn die Behandlung nach zwei Jahren gestoppt wurde (► **Abb. 2**) [24]. Im Vergleich dazu lag die mediane Zeit bis zur B-Zell-Repletion (Erreichen der unteren Normgrenze oder des Baseline-Werts) nach Absetzen einer Behandlung mit Ocrelizumab bei etwa 72 Wochen [8] und nach Absetzen einer Behandlung mit Ublituximab bei etwa 70 Wochen [9]. Die kürzere Zeit bis zur B-Zell-Repletion nach Ende einer Ofatumumab-Behandlung spricht für den Erhalt von Vorläuferzellen (unter anderem Vorläuferpool der Prä-B-Zellen) im Knochenmark, wie präklinisch bereits beobachtet. Ein Vorteil der subkutanen Applikation von Ofatumumab ist daher die Flexibilität der Therapiesteuerung durch schnellen Wirkeintritt bei Beginn und eine kürzere Zeit bis zur B-Zell-Repletion bei Absetzen.

IgG-Serumkonzentrationen unterhalb der unteren Normgrenze traten unter Ofatumumab nur bei etwa 1,5% der Patienten auf [25], und die mittleren IgG-Spiegel blieben über vier Jahre langfristig konstant [26] (► **Abb. 3**). Vorläufige, noch nicht vollpublizierte Fünfjahresdaten bestätigen das auch im weiteren Verlauf [27]. Dies spricht ebenfalls für den Erhalt der Fähigkeit zur Induktion bzw. Ausdifferenzierung von Antikörper-sezernierenden Plasmazellen aufgrund des Aussparens der Prä-B-Zellen und follikulären B-Zellen im Knochenmark unter subkutan verabreichtem Ofatumumab. Die IgM-Werte sanken über vier bzw. fünf Jahre unter Ofatumumab hingegen deutlich ab [26, 27], blieben aber bei der Mehrheit der Patienten über der unteren Normgrenze [25]. Die Reduktion der IgM-Spiegel kann als Folge der zielgerichteten B-Zell-Depletion (z. B. B1-B-Zellen) in den Lymphknoten interpretiert werden (► **Abb. 3**). Eine erhöhte Häufigkeit schwerer Infektionen aufgrund niedriger Immunglobulin-Spiegel konnte nicht beobachtet werden [26].

Die erhaltene Fähigkeit zur Induktion und Ausdifferenzierung von Plasmazellen und die stabilen IgG-Spiegel dürften auch bei

Impfungen eine Rolle spielen. Die Antikörper-Immuntantwort auf eine SARS-CoV-2-Boosterimpfung war in der KYRIOS-Studie selbst unter stabiler Ofatumumab-Therapie hoch und unterschied sich nicht wesentlich von einer Boosterimpfung vor Ofatumumab-Therapie. Drei von vier zuvor seronegativen Patienten konnten durch eine Boosterimpfung eine Serokonversion erreichen [28]. Dass die Boosterimpfung auch bei Patienten mit Erstimpfung während Ofatumumab-Behandlung zu einem weiteren Anstieg der neutralisierenden Antikörpertiter führte, deutet auf die Entwicklung eines humoralen immunologischen Gedächtnisses hin. Die Auffrischung aktiviert unter anderem die gebildeten Gedächtniszellen und führt zu einer schnellen und verbesserten antigenspezifischen Immunantwort.

Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab

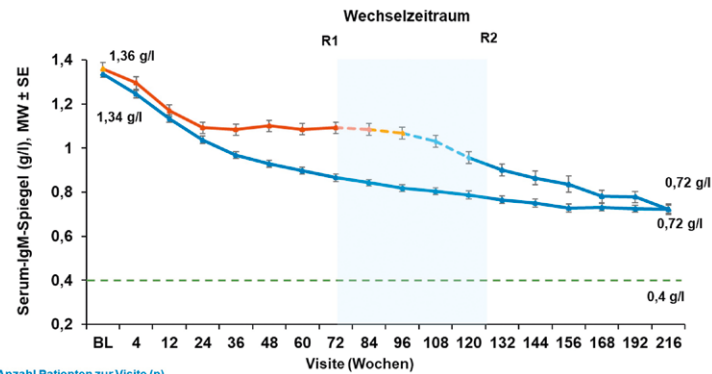
Zulassungsstudien belegen Wirksamkeit

In den Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II zeigte sich Ofatumumab im Vergleich zu Teriflunomid bei RMS-Patienten hoch-effektiv mit einer statistisch signifikanten Schubratenreduktion um 51% bzw. 48% [29]. Die gepoolte Auswertung der beiden Studien ergab außerdem eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression um 32% [29]. Jüngere Patienten, Patienten mit niedrigerem EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) und besonders therapie-naive RMS-Patienten profitierten dabei stärker von der Behandlung mit Ofatumumab [29, 30].

Langzeitdaten zeigen nachhaltige Wirksamkeit

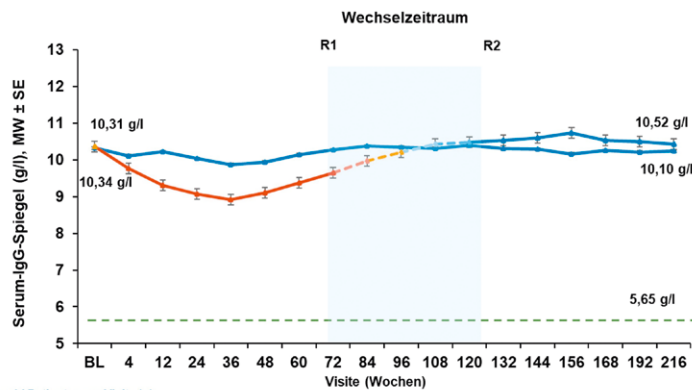
Langzeitdaten über 48 Monate zu Ofatumumab bei aktiver RMS liefert die Studie ALITHIOS, eine offene Extensionsstudie zu den Zulassungsstudien ASCLEPIOS I/II. Insgesamt waren 72,6% (n = 1367) der Patienten aus den Studien ASCLEPIOS I/II in ALITHIOS übergetreten. Von diesen erhielten 88,8% (n = 1214) Ofatumumab zum Zeitpunkt des Datenschnitts (25. September 2021) [26].

Die Daten zeigen, dass die Wirksamkeit von Ofatumumab langfristig erhalten bleibt [26]. Unter einer Ofatumumab-Dauerthera-



Anzahl Patienten zur Visite (n)

	BL	4	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	192	216
OMB-OMB	1271	1235	1250	1221	1181	1131	1085	906	986	789	906	660	612	484	356	463	490	215
TER/OMB	675	672	673	666	672	669	666	670	635	633	632	564	502	442	355	451	461	186
Vorl nach Wechsel	675	672	673	666	672	669	666	664/06	477/158	313/320	167/465	72/492	502	442	355	451	461	186



Anzahl Patienten zur Visite (n)

	BL	4	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	192	216
OMB-OMB	1269	1233	1248	1219	1175	1129	1080	903	982	782	903	653	610	475	350	456	488	212
TER/OMB	675	672	673	666	672	669	666	670	635	633	631	564	495	439	348	448	458	186
Vorl nach Wechsel	675	672	673	666	672	669	666	664/06	477/158	313/320	167/464	72/492	495	439	348	448	458	186

► **Abb. 3** Aufgrund der selektiven Depletion krankheitsrelevanter B-Zellpopulationen werden die IgM-Spiegel schnell und effektiv reduziert. Langlebige Plasmazellen bleiben erhalten und IgG-Spiegel langfristig stabil (Daten aus [26]). MW: Mittelwert; OMB-OMB: kontinuierliches Ofatumumab; TER-OMB: Wechsel von Teriflunomid zu Ofatumumab; SE: Standardfehler; TER: Teriflunomid.

pie in einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren, begonnen in ASCLEPIOS und fortgeführt in ALITHIOS, betrug die jährliche Schubrate 0,05. Es zeigten sich nahezu keine Gd⁺-Läsionen oder neue bzw. sich vergrößernde T2-Läsionen. Bei 90,4% der Patienten führte die langfristige Ofatumumab-Behandlung zu einer Freiheit von Krankheitsaktivität (No Evidence of Disease Activity, NEDA). Der Wechsel von Teriflunomid auf Ofatumumab bei Eintritt in die ALITHIOS-Studie reduzierte das Schubrisiko um 71,7% (Reduktion der jährlichen Schubrate von 0,23 auf 0,06). Das Auftreten von Gd⁺-Läsionen oder neuen bzw. sich vergrößernden T2-Läsionen wurde um 97,4% bzw. 86,6% reduziert [26].

Früher Behandlungsbeginn von Vorteil

Die ASCLEPIOS-Studien zeigten bei Patienten unter Ofatumumab als Ersttherapie eine adjustierte jährliche Schubrate von 0,09 [30]. In der Gesamtpopulation lag die adjustierte jährliche Schubrate bei 0,11 im gleichen Auswertungszeitraum (Beobachtungsdauer bis zu 30 Monate) [29]. Das Risiko einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression wurde bei Patienten mit Ofatu-

mumab-Ersttherapie signifikant um 46% reduziert [30], in der Gesamtpopulation wurde das Risiko um 32,5% gesenkt [29].

Um auch die langfristigen Effekte eines frühen bzw. späten Beginns der Ofatumumab-Behandlung zu vergleichen, wurden die Studien ASCLEPIOS I/II und ALITHIOS hinsichtlich unterschiedlicher Therapieszenarien analysiert [31]:

- Ofatumumab als *Erstlinientherapie* (n = 281 therapie-naive Patienten in ASCLEPIOS I/II, die dort direkt Ofatumumab erhielten und in ALITHIOS damit weiterbehandelt wurden);
- *früher (erster) Wechsel* auf Ofatumumab nach Erstlinientherapie mit Teriflunomid (n = 279 therapie-naive Patienten in ASCLEPIOS, die dort Teriflunomid erhielten und dann in ALITHIOS auf Ofatumumab wechselten);
- *später Wechsel* auf Ofatumumab (n = 393 Patienten, die bereits vor ASCLEPIOS I/II eine Therapie erhalten hatten, in der Studie auf Teriflunomid randomisiert wurden und in ALITHIOS schließlich auf Ofatumumab umgestellt wurden).

Erwartungsgemäß unterschied sich die Krankheitsdauer zwischen diesen Gruppen. Die mittlere Zeit seit Diagnose war in der Gruppe

der Erstlinientherapie am kürzesten ($2,26 \pm 4,18$ Jahre), circa 20 Monate länger in der Gruppe mit frühem Therapiewechsel ($4,01 \pm 4,20$ Jahre) und am längsten in der Gruppe mit spätem Therapiewechsel ($9,7 \pm 5,99$ Jahre).

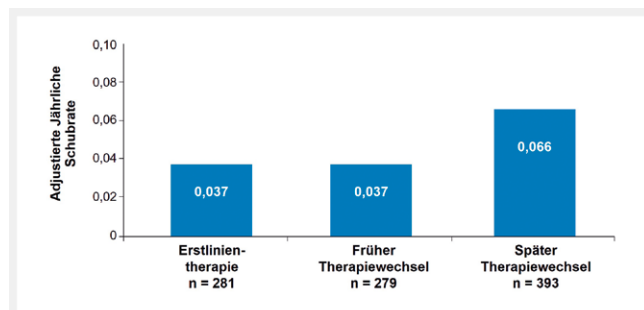
Die ALITHIOS-Studie zeigt, dass der frühe Einsatz von Ofatumumab (Erstlinientherapie oder früher Wechsel) im Vergleich zum späten Einsatz die Schubfrequenz nach 18 Monaten Therapiedauer fast halbiert (► **Abb. 4**).

Je früher die Behandlung mit Ofatumumab begonnen wurde, umso seltener war eine nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression (► **Abb. 5**).

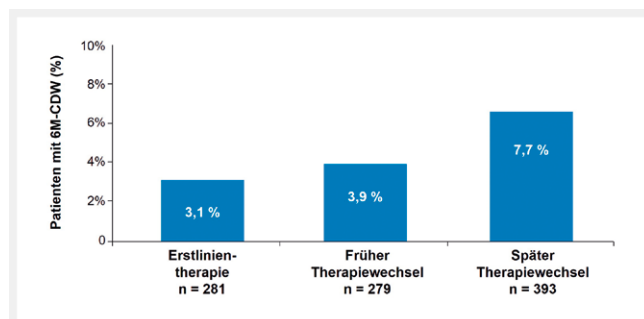
Selbst auf einem niedrigen Niveau, was Schubaktivität und die Behinderungsprogression betrifft, kann durch den frühen Einsatz von Ofatumumab demnach eine weitere Verbesserung erreicht werden. Je früher die Behandlung begonnen wird, umso größer ist der Effekt [31]. Die Wirkung auf die Behinderungsprogression fällt bei einer frühen Ofatumumab-Therapie langfristig deutlicher aus und kann durch die Therapieumstellung nicht wieder aufgeholt werden (► **Abb. 6**) [32].

Kognition

Unter Ofatumumab erreichten signifikant mehr Patienten eine relevante Verbesserung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (gemessen als Erhöhung um ≥ 4 Punkte im Symbol Digit Modalities Test SDMT) als unter Teriflunomid (25,0 % vs. 19,6 %; $p=0,005$) [33]. Die Verbesserung war nach 24 Monaten ausgeprägter als nach 18 Monaten und dabei am stärksten bei frühem Therapiebeginn [33].



► **Abb. 4** Schubraten unter Ofatumumab in den ersten 18 Monaten der Extensionsstudie ALITHIOS (Daten aus [31]).



► **Abb. 5** Nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression (6M-CDW) unter Ofatumumab in der Extensionsstudie ALITHIOS bis zu Monat 18 der Extension (Daten aus [31]).

Langzeitdaten zur Sicherheit

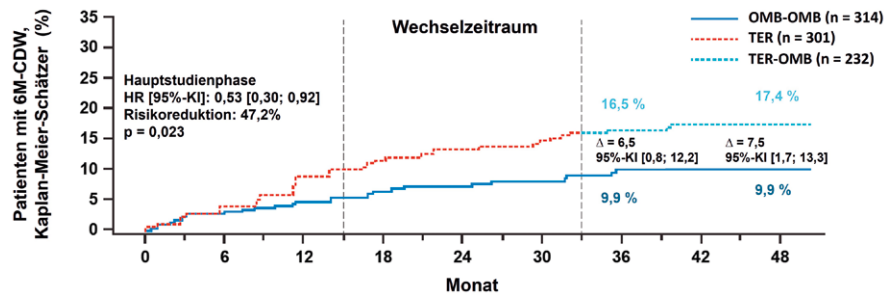
In den klinischen Studien wurden bis dato keine unerwarteten Sicherheitssignale zu Ofatumumab beobachtet. Die im Weiteren beschriebenen Langzeitsicherheitsdaten basieren auf einer Beobachtungsdauer von bis zu vier Jahren und einer Exposition über 4032,5 Patientenjahren [26]. Vorläufige Auswertungen über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren und einer Exposition über 6670 Patientenjahren bestätigen die Beobachtungen [27].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) waren Infektionen (expositionsjewegte Inzidenzrate 40,95). Die expositionsjewegte Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen lag bei 1,53, was etwa der beobachteten Häufigkeit aus den ASCLEPIOS-Studien entsprach. Demnach blieb das Risiko schwerwiegender Infektionen stabil und stieg in vier Behandlungsjahren mit Ofatumumab trotz Corona-Pandemie nicht an. Die Mehrheit der schwerwiegenden Infektionen wies einen Schweregrad von ≤ 3 auf und klang ab, ohne dass die Ofatumumab-Behandlung beendet oder pausiert werden musste. Die expositionsjewegte Inzidenzrate maligner Erkrankungen lag bei 0,33 und stieg im Vergleich zu den ASCLEPIOS-Studien (0,32) somit nicht an. Insgesamt wurden sechs Todesfälle berichtet (plötzlicher Tod, Suizid, COVID-19 mit Pneumonie, COVID-19, intestinale Metastasierung und Pneumonie mit septischem Schock) [26].

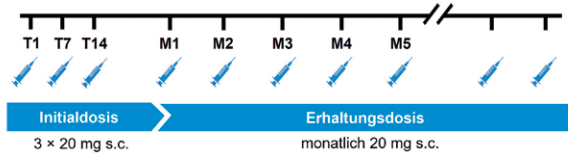
Injektionsbedingte Reaktionen

Neben Infektionen gehören IRR zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen im klinischen Entwicklungsprogramm zu Ofatumumab. Bei 24,7 % der Patienten, die mit Ofatumumab behandelt wurden, sind laut einer Auswertung der Vierjahresdaten der Studien ASCLEPIOS I/II und deren Extension ALITHIOS systemische IRR aufgetreten. Der Anteil an Patienten mit systemischen IRR nach der ersten Applikation lag bei 17,5 %, die meisten systemischen IRR traten demnach bei Erstinjektion auf. Die meisten systemischen IRR (99,2 %) wurden als leicht bis mäßig eingestuft. Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 11,8 % der Patienten beobachtet und auch hier waren die meisten (99,6 %) von leichter bis mäßiger Ausprägung [34].

In den klinischen Studien konnte eine Prämedikation nach ärztlichem Ermessen eingesetzt werden. 74,7 % der Patienten hatten vor der ersten Anwendung Medikation zur Prävention von IRR erhalten (65,1 % Steroide, 9,6 % nicht-steroidale Prämedikation). Eine Analyse nach Prämedikationsstatus ergab eine Inzidenz systemischer IRR nach Erstinjektion von 10,9 % bei Patienten mit präventiver Steroidgabe, 47,9 % bei Patienten mit nicht-steroidaler Prämedikation und 22,7 % bei Patienten ohne Prämedikation. Die Häufigkeit von schweren systemischen IRR (Grad 3) lag in allen Gruppen unter 1 %. Die Häufigkeit und der Schweregrad von systemischen IRR bei Folgeinjektionen waren in allen Prämedikationsgruppen ähnlich [34]. Nur wenige systemische IRR sind demnach von schwerer Ausprägung. Sollten injektionsbedingte Reaktionen auftreten, können diese außerdem gut symptomatisch behandelt werden. Aufgrund des begrenzten zusätzlichen Nutzens einer standardmäßigen Prämedikation mit Steroiden ist eine solche laut Fachinformation nicht erforderlich [12].



► **Abb. 6** Nach sechs Monaten bestätigte Behinderungsprogression (6M-CDW) unter Ofatumumab bei neudiagnostizierten, therapienaiven Patienten (Patienten, deren Diagnose weniger als drei Jahre vor Studienstart gestellt wurde und die vorher keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten hatten) in den Studien ASCLEPIOS I/II und ALITHIOS (Daten aus [32]). Ende des Auswertungszeitraums für die Hauptstudienphase war der Zeitpunkt der ersten Dosis von Ofatumumab in der Extensionsphase. Δ entspricht der Differenz der Kaplan-Meier-Schätzer (TER-OMB minus OMB-OMB). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OMB-OMB: kontinuierliches Ofatumumab; TER-OMB: Wechsel von Teriflunomid zu Ofatumumab; TER: Teriflunomid.



► **Abb. 7** Applikationsschema und Dosierung von Ofatumumab. T: Tag; M: Monat.

Therapieadhärenz

Die subkutane Applikation bietet den Patienten eine hohe Flexibilität und den Vorteil, dass sie eigenständig im häuslichen Umfeld erfolgen kann. Dass eine gute Behandlungspersistenz auch bei subkutaner Eigenapplikation erreicht werden kann, zeigen die Zulassungsstudien ASCLEPIOS I/II und deren Extensionsstudie ALITHIOS mit einer Compliance-Rate von 97 % in der Gruppe der Patienten mit kontinuierlicher Ofatumumab-Therapie [26].

Evidenz aus der klinischen Praxis

Die Akzeptanz, Therapieadhärenz und Verträglichkeit der subkutanen Anwendung von Ofatumumab ist auch in der klinischen Praxis hoch. Dies zeigt eine Beobachtungsstudie mit 127 Patienten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland [35]. Die Anwendung fiel den meisten Patienten (87 %) demnach einfach. Die meisten Patienten gaben an, sich sehr stark (88 %) oder stark (7 %) an die monatlichen Selbstinjektionen zu halten. Somit können auch in der klinischen Praxis über 90 % der Patienten als therapieadhärent bezeichnet werden. Den Einfluss auf die Lebensqualität bewerteten 58 % der Patienten als positiv bis sehr positiv. Wie aufgrund der Zulassungsstudien erwartet, war die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Erstanwendung hoch. Nur 27,7 % der Patienten hatten hier keine Nebenwirkungen berichtet. Besonders häufig wurden dabei Schüttelfrost/Fieber (48,2 %), Kopfschmerzen (45,8 %) und Glieder-

schmerzen (44,6 %) beschrieben. Die Nebenwirkungen wurden überwiegend als mild eingestuft, was laut den Autoren auch durch die geringe Abbruchquote bestätigt wird. Den Patienten wurden bei Bedarf die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika, Flüssigkeitszufuhr und Ruhe empfohlen [35]. Bei den Folgeanwendungen lag der Anteil der Patienten ohne Nebenwirkungen hingegen bei 72,3 % bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 9,8 Monaten [35]. Warum die Inzidenz der Nebenwirkungen insbesondere nach Erstanwendung höher lag als anhand der Zulassungsstudien zu erwarten, lässt sich auf Basis der publizierten Daten aus der klinischen Praxis nicht abschließend klären. Die Anwendung erfolgte laut Autoren gemäß Fachinformation und somit mutmaßlich ohne steroidale Prämedikation. Die von den Autoren betonte geringe Abbruchquote trotz hoher Nebenwirkungsrate bei Erstgabe bekräftigt die Strategie des reaktiven symptomorientierten Nebenwirkungsmanagements bei Anwendung.

Die beiden im Folgenden dargestellten Fallberichte aus der klinischen Praxis veranschaulichen die Einsatzmöglichkeiten von Ofatumumab bei Patienten mit aktivem Verlauf und Prognosefaktoren, die gemäß den aktuellen S2k-Leitlinien den frühen Einsatz eines Medikamentes der Wirksamkeitskategorie 3 rechtfertigen. Zu Letzteren zählt neben anderen auch Ofatumumab [36].

Ofatumumab und Schwangerschaft

Präklinische Untersuchungen zeigten, dass Ofatumumab die Plazentaschranke passieren kann. Es wurden jedoch keine Hinweise auf Teratogenität, maternale Toxizität oder Beeinträchtigung der embryofetalen, pränatalen und postnatalen Entwicklung beobachtet. Die Exposition führte erwartungsgemäß zu einer B-Zell-Depletion, die innerhalb von sechs Monaten nach Geburt reversibel war. Auch klinisch zeigten sich bei Säuglingen, die *in utero* gegenüber Anti-CD20-Antikörpern exponiert waren, eine vorübergehende B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie [12].

PRAKTISCHER EXKURS: ANWENDUNG UND MONITORING VON OFATUMUMAB GEMÄSS FACHINFORMATION UND QUALITÄTSHANDBUCH DES KKNMS (KRANKHEITSBEZOGENES KOMPETENZNETZ MULTIPLE SKLEROSE) [12, 37]

Anwendungsgebiet:

Kesimpta (Ofatumumab) wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Dosierung und Art der Anwendung:

- Ofatumumab wird in einer Dosis von 20 mg als subkutane Injektion verabreicht. Dabei werden Initialdosen in den Wochen 0, 1 und 2 gegeben, ab Woche 4 erfolgt die Gabe monatlich (► **Abb. 7**).
- Die erste Injektion sollte von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden und unter ärztlicher Beobachtung stattfinden (einschließlich Überwachung über mindestens eine Stunde nach der Injektion). Alle weiteren Injektionen sind als Selbstverabreichung durch die Patienten vorgesehen, wobei die zweite und dritte Behandlung ebenfalls unter ärztliche Beobachtung stattfinden können. Eine ausführliche Einweisung der Patienten in die Selbstapplikation sollte eingeplant werden.

Besondere Hinweise:

- Injektionsbedingte (systemische) Reaktionen können innerhalb von 24 Stunden und überwiegend nach der ersten Injektion auftreten. Der Einsatz von Prämedikation ist nicht erforderlich. Sollten injektionsbedingte Reaktionen auftreten, können diese symptomatisch (beispielsweise mit nicht-steroidalen Antiphlogistika) behandelt werden. Die Patienten sollten über spezifische Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen aufgeklärt werden.
- Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte die Verabreichung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.
- Stark immungeschwächte Patienten (z. B. ausgeprägte Neutropenie oder Lymphopenie) dürfen nicht mit Ofatumumab behandelt werden.
- Der Impfstatus der Patienten sollte vor Einleitung der Behandlung gemäß Empfehlungen der STIKO für Erwachsene und Patienten unter immunsuppressiver Therapie überprüft werden. Alle nötigen Impfungen sollten mindestens vier Wochen (Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe) bzw. mindestens zwei Wochen (inaktivierte Impfstoffe) vor Initiierung der Ofatumumab-Therapie abgeschlossen bzw. aufgefrischt sein. Während einer Therapie mit Ofatumumab sind Lebendimpfstoffe oder attenuierte Lebendimpfstoffe kontraindiziert.

Monitoring:

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie den Immunstatus durch Quantifizierung absoluter CD19⁺ B-Zell-Zahlen sowie der Immunglobuline im Serum (IgG obligat, IgM fakultativ) des Patienten zu bestimmen. Das KKNMS empfiehlt außerdem regelmäßige Kontrollen des Blutbilds einschließlich eines Differenzialblutbilds sowie des B-Zell-Status und der Immunglobuline im Serum (IgG obligat, IgM fakultativ), auch wenn diese laut Fachinformation nicht zwingend erforderlich sind.

KLINISCHER FALL 1: OFATUMUMAB ALS ERSTLINIENTHERAPIE

Erstvorstellung

Eine 22-jährige Patientin stellte sich mit Erstmanifestation einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose mit Sensibilitätsstörungen der rechten Körperseite vor. In der daraufhin durchgeführten Diagnostik zeigten sich im cMRT multiple peri- und juxtakortikale Läsionen sowie schranken-gestörte zervikale Läsionen in Höhe HWK3/4 sowie HWK5 rechtsseitig. Die Liquor-Untersuchung auf oligoklonale Banden ergab einen positiven Befund. An Vorerkrankungen bestand ein Diabetes mellitus Typ 1. Labordiagnostisch wurden infektiologische, anderweitige autoimmunologische oder auch metabolische Ursachen ausgeschlossen. Unter Hochdosis-Cortisontherapie mit 5 x 1 g Methylprednisolon konnte eine vollständige Rückbildung des sensiblen Hemisyndroms erreicht werden.

Erneuter Schub und Beginn der Ofatumumab-Behandlung

Drei Monate später wurde die Patientin aufgrund eines weiteren Schubes mit Hypästhesien im Bereich des linken Beines sowie des Genitalbereichs vorstellig. In der erneuten spinalen Bildgebung zeigten sich zwei neue Entmarkungsläsionen thorakal, davon eine mit floridem Charakter. MOG und AqP4-Ak stellten sich negativ dar. Unter zunächst 5 x 1 g Methylprednisolon wurde eine partielle Remission der Beschwerden erreicht. Nach ausführlichem Gespräch über mögliche Therapieoptionen, deren Nutzen, Risiken und Applikationsart entschied sich die Patientin für Ofatumumab. Ein Impfschutz sowohl gegenüber Hepatitis B und Pneumokokken als auch SARS-CoV-2 lag bereits vor. Die Einstellung auf Ofatumumab zu diesem Zeitpunkt erfolgte ohne Komplikationen. Die Symptome haben sich vollständig zurückgebildet.

KLINISCHER FALL 2: UMSTELLUNG AUF OFATUMUMAB NACH ERSTLINIENTHERAPIE

Erstvorstellung

Eine 40-jährige Patientin wurde mit der Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose mit Hypästhesie im Bereich des rechten Arms sowie Fatigue vorgestellt. Im cMRT zeigten sich zu diesem Zeitpunkt mehrere subependymale Läsionen, davon zwei mit floridem Charakter, sowie eine juxtakortikale Läsion. Infratentoriell und spinal konnten keine Läsionen nachgewiesen werden. Die Untersuchung auf oligoklonale Banden ergab einen positiven Befund. In der Zusammenschau zeigten sich somit die räumlichen und zeitlichen Kriterien nach McDonald erfüllt. Weitere labordiagnostische Auffälligkeiten zur Differentialdiagnostik der Multiplen Sklerose ergaben sich nicht. Die Patientin berichtete, dass sie bereits etwa neun Monate zuvor unter einem Taubheitsgefühl im rechten Arm gelitten habe, das sich nach Wochen wieder komplett zurückgebildet habe. Etwa einen Monat nach Vorstellung erfolgte bei abgeschlossener Familienplanung zunächst die Einstellung auf Teriflunomid ohne Komplikationen.

Umstellung auf Ofatumumab

Acht Monate später entwickelte sich dann eine erneute Schubsymptomatik mit Schwäche im linken Bein mit proximaler Betonung. In der zerebralen Bildgebung zeigte sich eine neue größere Läsion rechts subependymal. Es erfolgte eine Schubtherapie mit 5 x 1 g Methylprednisolon, worunter sich die Parese vollständig zurückbildete. Nachfolgend wurde Teriflunomid abgesetzt und mit Colestyramin ausgewaschen. Vor Therapieumstellung erfolgte eine Pneumokokkenimpfung sowie eine Auffrischung des Impfschutzes gegen Diphtherie bei fehlendem Impfnachweis. Ein Hepatitis-B-Schutz lag vor. Die Patientin hatte sich für Ofatumumab entschieden, da sie eine B-Zell-gerichtete Therapie wünschte und es ihr in ihrem Berufsalltag größtmögliche Flexibilität versprach. Die Einstellung auf Ofatumumab erfolgte ein Jahr nach Beginn der Teriflunomid-Therapie. Wiederholte klinische Kontrollen zeigten sich komplett unauffällig, ein Kontroll-MRT ergab einen stabilen Befund.

Schlussfolgerung

Ofatumumab ist ein subkutan applizierbarer Anti-CD20-Antikörper mit hoher Affinität zur Zielstruktur. Die aktuell verfügbaren klinischen und präklinischen Daten zeigen einen schnellen Wirkeintritt und ein B-Zell-Depletionsmuster, das den Erhalt der Immunkompetenz sowie eine schnelle B-Zell-Repletion bei Absetzen der Therapie ermöglicht. Aufgrund dieser Eigenschaften und der einmonatigen Applikationsintervalle ist die Therapie gut steuerbar. Die IgG-Spiegel bleiben auch bei einer Therapiedauer über fünf Jahre stabil und die Ausbildung eines humoralen immunologischen Gedächtnisses bleibt möglich. Studiendaten zur Langzeittherapie mit Ofatumumab zeigen insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil und eine nachhaltige Wirksamkeit hinsichtlich Schubrate, Progression

und Kognition. Eine Ersttherapie mit Ofatumumab wirkt effektiver als der spätere Einsatz. Patienten profitieren bei einem Wechsel von Teriflunomid auf Ofatumumab, allerdings können nachhaltige Differenzen, insbesondere in der Behinderungsprogression, nicht mehr aufgeholt werden. Auffälligkeiten hinsichtlich der Rate schwerer Infektionen oder maligner Erkrankungen wurden im Langzeitverlauf nicht beobachtet.

Fazit für die Praxis

- B-Zellen spielen in der MS-Pathogenese eine bedeutende Rolle. B-Zell-gerichtete Therapien wie Anti-CD20-Antikörper sind daher hochwirksame krankheitsmodifizierende Therapien.
- Ofatumumab ist ein subkutan applizierbarer Anti-CD20-Antikörper mit hoher Affinität zur Zielstruktur. Dadurch werden hohe Wirkstoffkonzentrationen in den Lymphknoten und eine effektive zielgerichtete B-Zell-Depletion erreicht.
- Langzeitdaten zeigen anhaltend hohe Wirksamkeit in Bezug auf Schubrate, Progression und Kognition, wobei der Effekt bei frühem Therapiebeginn am größten ist.
- Induzierbarkeit und Ausdifferenzierung von Plasmazellen bleiben erhalten. Die IgG-Spiegel sind langfristig stabil im Normbereich. Die Therapie ist daher gut steuerbar und die Ausbildung eines humoralen immunologischen Gedächtnisses bleibt möglich.
- Langzeitdaten bestätigen das gute Sicherheitsprofil ohne Auffälligkeiten hinsichtlich des Infektionsrisikos oder maligner Erkrankungen.

Fördermittel

Die redaktionelle Unterstützung und die grafische Ausarbeitung wurden finanziert von der Novartis Pharma GmbH.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Karin Eichele (mediwiz.de) für die redaktionelle Unterstützung beim Erstellen des Manuskriptes.

Interessenkonflikt

JK hat persönliche Kompensationsleistungen von Merck Serono, Biogen, Novartis, TEVA, Roche, Sanofi/Genzyme, Celgene/ Bristol Myers Squibb und Janssen erhalten. TB hat persönliche Kompensationsleistungen von AstraZeneca, Merck Serono, Biogen, Novartis, TEVA, Roche, Sanofi/Genzyme, Celgene/ Bristol Myers Squibb, Pathios Therapeutics und Janssen erhalten.

Literatur

- [1] Dendrou CA, Fugger L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pitfalls. *Curr Opin Immunol* 2017; 49: 37–43. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.013
- [2] Faissner S, Hoepner R, Gold R. Mikroglia im Kontext der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 2014; 33: 805–810. DOI: 10.1055/s-0038-1627744
- [3] He A, Merkl B, Brown JW et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 307–316. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30067-3
- [4] Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
- [5] IQVIA Incorporated. IQVIA National Prescription Audit (NPA). Online-Datenbank. Im Internet: <https://www.iqvia.com>; Stand: Juni 2023
- [6] IQVIA Incorporated. IQVIA National Sales Perspectives (NSP). Online-Datenbank. Im Internet: <https://www.iqvia.com>; Stand: Juni 2023
- [7] Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688. DOI: 10.1056/NEJMoa0706383
- [8] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Ocrevus. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_en.pdf; Stand: January 25 2023;
- [9] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Briumvi. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/briumvi-epar-product-information_en.pdf; Stand: October 20 2023;
- [10] Roche. Roche's OCREVUS subcutaneous injection receives EU CHMP positive opinion for relapsing and primary progressive multiple sclerosis. News release. Im Internet: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2024-04-29>; Stand: 26.05.2024
- [11] Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 2018; 90: e1805–e1814. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005516
- [12] European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Kesimpta. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_en.pdf; Stand: August 06 2022
- [13] Richter WF, Jacobsen B. Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1881–1889. DOI: 10.1124/dmd.114.059238
- [14] Viola M, Sequeira J, Seica R et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there? *J Control Release* 2018; 286: 301–314. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.08.001
- [15] Trepel F. Number and distribution of lymphocytes in man. A critical analysis. *Klin Wochenschr* 1974; 52: 511–515. DOI: 10.1007/BF01468720
- [16] 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
- [17] Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R et al. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–623. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.203
- [18] Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 179–199. DOI: 10.1038/s41573-020-00092-2
- [19] Cepok S, Rosche B, Grummel V et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 1667–1676. DOI: 10.1093/brain/awh486
- [20] Huck C, Leppert D, Wegert V et al. Low-Dose Subcutaneous Anti-CD20 Treatment Depletes Disease Relevant B Cell Subsets and Attenuates Neuroinflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2019; 14: 709–719. DOI: 10.1007/s11481-019-09872-z
- [21] 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: 1491–1515. DOI: 10.1007/s40120-023-00518-0
- [22] Bigaud M. Comparative pharmacology of ofatumumab versus ocrelizumab in humanised-CD20 transgenic mice. P298. In: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 26–28 October, 2022. Amsterdam, The Netherlands: 2022
- [23] Haase S, Krickl A-L, Freudenstein D et al. Subcutaneous anti-CD20 targeted B cell depletion preserves memory B cells and IgG serum levels in patients with RRMS (P280/442). *Multiple Sclerosis Journal* 2023; 29:. DOI: 10.1177/13524585231196192
- [24] Yu H, Graham G, David OJ et al. Population Pharmacokinetic-B Cell Modeling for Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2022; 36: 283–300. DOI: 10.1007/s40263-021-00895-w
- [25] 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: 1576–1590. DOI: 10.1177/13524585221079731
- [26] 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: 1452–1464. DOI: 10.1177/13524585231195346
- [27] Cohen J, Hauser S, Cross A et al. Five-Year Safety of Ofatumumab in People Living With Relapsing Multiple Sclerosis (P8-3.004). *Neurology* 2023; 100: 2942. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002906
- [28] Ziemssen T, Schlegel E, Groth M et al. Results on SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Booster from an Open-Label Multicenter Study in Ofatumumab-Treated Participants with Relapsing Multiple Sclerosis. *Vaccines (Basel)* 2023; 11:. DOI: 10.3390/vaccines11050978
- [29] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–557. DOI: 10.1056/NEJMoa1917246
- [30] Gartner J, Hauser S, Bar-Or A et al. MSVirtual 2020 - Poster Abstracts. P0192. Benefit-risk of ofatumumab in treatment-naïve early relapsing multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2020; 26: 118–659. DOI: 10.1177/1352458520974937
- [31] Cohen J, Gold R, de Seze J et al. Efficacy of Ofatumumab in Treatment-Naïve, First-Switch, and Late-Switch Patients: Insights From the ALITHIOS Open-Label Extension Study. In: Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2022. National Harbor, Maryland, USA: 2022
- [32] Gartner J, Hauser S, Bar-Or A et al. Longer-term safety and efficacy of ofatumumab in recently diagnosed and treatment naïve patients is consistent with the overall population in the ALITHIOS open-label extension study. P052. In: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 26–28 October, 2022. Amsterdam, The Netherlands: 2022

- [33] Benedict RHB, Penner I-K, Cutter G et al. Improvement in Cognitive Processing Speed with Ofatumumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. OPR-130. Eur J Neurol 2022; 29: 46–168
- [34] 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: 20552173231203816. DOI: 10.1177/20552173231203816
- [35] Klimas R, Karl A-S, Poser PL et al. Über ein Jahr B-Zell-gerichtete Therapie mit Ofatumumab s.c.: erste Ergebnisse einer prospektiven, patientenzentrierten Real-world-Beobachtungsstudie. Der Nervenarzt 2023; 94: 923–933. DOI: 10.1007/s00115-023-01470-y
- [36] Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Im Internet: <https://dgn.org/leitlinien/>; Stand: März 2024
- [37] Kompetenznetz Multiple Sklerose. Qualitätshandbuch. Im Internet: <https://ms-qualitaetshandbuch.de/>; Stand: Juli 2022;