



Ansvarig: Fredrik Piehl (2022-03-01)

Läkemedel: Ofatumumab (Kesimpta)

Datum för godkännande inom EU: 26 mars 2021.

EU Indikation: Vuxna med aktiv skovformad MS.

SMSS förslag till indikation: Vuxna med aktiv skovformad eller progressiv inflammatorisk MS där behandling med B cellseliminering terapi bedöms indicerad. Stöd för inflammatorisk aktivitet utgörs av skov, neuroradiologiskt i form av Gd+ lesioner eller nya eller tillväxande T2 lesioner alternativt vid lumbalpunktion höga neurofilament (NFL) nivåer. Vid uppföljning av den inflammatoriska aktiviteten skall det ha skett en normalisering eller påtaglig sänkning av MR aktivitet och NFL nivåer.

Dosering: Kesimpta administreras som månatliga subkutana injektioner med förfyllda engångssprutor innehållande 20 mg ofatumumab. Initialt ges en spruta vid start av behandlingen och därefter ytterligare en spruta vecka 1 och 2. Med start från vecka 4 ges behandlingen månadsvis. Missas en spruta, administreras den så fort som möjligt och nästa spruta ges efter en månad. Sprutorna kan ges utan förbehandling med allergidämpande medicin eller kortison, men antiflogistika rekommenderas om systemiska injektionsrelaterade biverkningar skulle uppkomma. Första sprutan ska ges av sjukvårdspersonal på mottagningen, vanligen i buken, låret eller överarm. Patienten instrueras om förvaring, handhavande av engångssprutor och injektionsteknik på mottagningen för att därefter kunna självadministrera injektionerna.

Kontraindikationer: Känd överkänslighet mot ofatumumab, svår immunbrist, svårare pågående infektioner (kontrollera HBsAG, HBcAK innan behandlingsstart), aktiv malignitet.

Vaccinationer: Levande vacciner bör ej ges förrän B cellsnivåer normaliserats (i genomsnitt tar det 24.6 veckor från den sista sprutan). Icke levande (inaktiverade, mRNA, vektorburna, ...) vacciner kan ges utan behandlingsavbrott, men medför risk för uteblivet/reducerat antikroppssvar.

Graviditet: Ofatumumab kan passera över placentabarriären i senare del av graviditeten (från andra trimestern) och medföra B cellselimination hos fostret. Säkra preventivmedel rekommenderas under pågående behandling. Då halveringstiden för ofatumumab är ca 16 dagar och man som tumregel brukar använda fem halveringstider för elimineringsstid, betyder det att man kan avsluta behandlingen när graviditet påvisats utan exponering för fostret i senare del av graviditeten. Den kvinna som önskar bli gravid kan inför varje injektion ta en graviditetstest för att säkert avsluta behandlingen i tid.

Amning: IgG utsöndras i bröstmjolk, särskilt tidigt efter förlossningen. Däremot tas inte IgG antikroppar upp av barnet efter den första neonatalperioden (försenad tarmmognad hos för tidigt födda), om kliniskt motiverat kan amning därefter startas.

Biverkningar: Oral herpes och övre luftvägs- och nedre urinvägsinfektioner är vanliga, liksom lokala och systemiska injektionsreaktioner (högst frekvens vid start av behandling) och sänkta IgM nivåer.

Bakgrund: Ofatumumab är en helt human antiCD20 IgG1 antikropp, som lyserar B celler (och mindre populationer av CD20+ T celler) via ffa komplement-beroende cytotoxicitet (och mindre grad av antikroppsmedierad cytotoxicitet). B celler elimineras till under detektionsgränsen hos 94% inom 4 veckor från behandlingsstart. Anti-läkemedelsantikroppar är ovanliga (0.2%) och var ej av neutraliserade typ. Ofatumumab har studerats i två fas II studier. I den första studien (n=38) gavs 100/300/700 mg ofatumumab i.v eller placebo i en cross-over design, där alla aktiva dosarmar överträffade placebo (1). I en större uppföljande studie (n = 232) randomiserades till subkutant ofatumumab 3/30/60 mg var 12:e vecka, 60 mg var 4:e vecka, eller placebo under 24 veckor (2). Det kumulativa antalet nya MR lesioner minskade med $\geq 90\%$ mot placebo för alla doser av ofatumumab ≥ 30 mg/12 veckor. I två uppföljande fas III studier (Asclepios I och II) randomiserades sammanlagt 946 personer till 20 mg ofatumumab och 936 till teriflunomid med en medianuppföljningstid på 1.6 år (3). Studierna inkluderade ca 40% behandlingsnaiva patienter, där tidigare behandlade patienter i sjunkade storleksordning bytte från interferoner, glatirameracetat och dimetylfumarat. Endast ett fåtal bytte från natalizumab eller andra mer högeffektiva sjukdomsmodifierande MS-behandlingar. Årlig skovfrekvens med ofatumumab respektive teriflunomid var 0.11 mot 0.22 i Asclepios I och 0.10 mot 0.25 i Asclepios II. Andel med 3 månaders konfirmerad funktionsförsämring i det poolade materialet var 10.9 mot 15.0% (hazard ratio 0.66, $p=0.002$). Andel med konfirmerad funktionsförbättring var numeriskt högre med ofatumumab, men nådde ej statistisk signifikans (hazard ratio 1.35; $p=0.09$). Alla MR-mått förutom hjärnatrofi, samt neurofilamentnivåer i blod gick i samma riktning som de kliniska måtten. Allvarliga biverkningar förekom hos 9.1% av ofatumumabbehandlade och 7.9% med teriflunomid, medan infektioner sågs hos 51.6% mot 52.7%. Inga dödsfall sågs under grundstudien (ett dödsfall i teriflunomidarmen under uppföljningsfas). Injektionsreaktioner förekom hos 20.2% med ofatumumab och 15.0% med teriflunomid+placeboinjektioner. Två allvarligare injektionsreaktioner uppkom i ofatumumabgruppen, varav en ledde till behandlingsavbrott. Andelen svåra infektioner var 2.5% med ofatumumab och 1.8% med teriflunomid. Alla herpesinfektioner var milda och ledde inte till behandlingsavbrott. IgM nivåer sjönk hos 14,3% under nedre referensnivån. Ingen koppling fanns mellan infektionsrisk och IgM nivåer. IgG nivåer sjönk i genomsnitt med 4.3% vid 48 veckor, men steg med 2.2% efter 96 veckor. Fem mot fyra fall av cancer diagnosticerades i vardera arm under studien.

SMSS bedömning: Effekten av ofatumumab mot teriflunomid ligger på samma nivå som i studierna med ocrelizumab, som också hade teriflunomid som kontroll (4). Detta innebär ytterligare bevis för att antiCD20-terapi kombinerar mycket hög effekt med en gynnsam biverkningsprofil. Även om direkt jämförande studier saknas, förefaller risken för hypogammaglobulinemi vara lägre med ofatumumab än för intravenösa antiCD20-antikroppar. Det är emellertid ännu oklart om byte från annan antiCD20 terapi till ofatumumab kan rekommenderas vid hypogammaglobulinemi. Däremot kan byte pga svårare infusionsbiverkningar i samband med intravenös läkemedelsadministration innebära en fördel.

Washout vid byte till ofatumumab: Ingen washout tillämpas inför byte till ofatumumab utom för teriflunomid, där forcerad eliminering bör föregå behandlingsstart med ofatumumab. Vid tidigare behandling med alemtuzumab eller cladribin skall normaliserad lymfocytnivån föreligga innan ofatumumab startas. Vid byte från natalizumab pga JCV+ är det viktig att kontroll av MR hjärna görs inför bytet för att utesluta PML.

Washout vid byte från ofatumumab: Om behandlingsbyte från ofatumumab sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout. Om det rör sig om ett planerat behandlingsbyte till annat

preparat utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in en månad efter den sista ofatumumab-sprutan.

Referenser:

1. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573-81. PMID: 24453078
2. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-e1814. PMID: 29695594
3. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):546-557. PMID: 32757523
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(3):221–34. PMID: 28002679