

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg ofatumumab in 0,4 ml oplossing (50 mg/ml).

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 20 mg ofatumumab in 0,4 ml oplossing (50 mg/ml).

Ofatumumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat in een muriene cellijn (NS0) wordt geproduceerd met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)
Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (Sensoready-pen)

De oplossing is helder tot bijna doorschijnend en kleurloos tot licht bruingeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kesimpta is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS) met actieve ziekte gedefinieerd door klinische of beeldvormende technieken (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden opgestart door een arts met ervaring in de behandeling van neurologische aandoeningen.

Dosering

De aanbevolen dosis is 20 mg ofatumumab toegediend door middel van subcutane injectie met:

- initiële doses in week 0, 1 en 2, gevolgd door
- maandelijkse onderhoudsdoses vanaf week 4.

Gemiste doses

Als een injectie wordt gemist, moet de toediening zo spoedig mogelijk plaatsvinden, zonder te wachten tot de volgende geplande dosis. De daaropvolgende doses moeten worden toegediend volgens de aanbevolen intervallen.

Bijzondere patiëntengroepen

Volwassenen ouder dan 55 jaar

Er zijn geen studies uitgevoerd bij MS-patiënten die ouder zijn dan 55 jaar. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens wordt een dosisaanpassing niet noodzakelijk geacht bij patiënten ouder dan 55 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is naar verwachting geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is naar verwachting geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kesimpta bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is bedoeld voor zelftoediening door de patiënt door middel van subcutane injectie.

De gebruikelijke plaatsen voor subcutane injecties zijn de buik, de bovenbenen en de buitenzijde van de bovenarm.

De eerste injectie dient onder begeleiding van een zorgprofessional te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten in een ernstig immuungecompromiteerde toestand (zie rubriek 4.4).

Ernstige actieve infectie totdat deze infectie is verdwenen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een bevestigde actieve maligniteit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Injectiegerelateerde reacties

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat (systemische) injectiegerelateerde reacties kunnen voorkomen, in het algemeen binnen 24 uur en hoofdzakelijk na de eerste injectie (zie rubriek 4.8). Er werd slechts een beperkt voordeel van premedicatie met steroïden waargenomen in klinische studies naar RMS. In het geval dat injectiegerelateerde reacties optreden, kan symptomatische behandeling worden opgestart. Daarom is gebruik van premedicatie niet nodig.

(Lokale) symptomen van een reactie op de injectieplaats die in klinische studies werden waargenomen, waren onder andere erytheem, zwelling, jeuk en pijn (zie rubriek 4.8).

De eerste injectie moet worden uitgevoerd onder begeleiding van een daarin speciaal getrainde zorgprofessional (zie rubriek 4.2).

Infecties

Het wordt aangeraden de immuunstatus van de patiënt te evalueren alvorens de behandeling te starten.

Op basis van het werkingsmechanisme en de beschikbare klinische ervaring zou ofatumumab een verhoogd risico op infecties met zich mee kunnen brengen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een actieve infectie dient de toediening te worden uitgesteld tot de infectie is verdwenen.

Ofatumumab mag niet worden toegediend aan patiënten in een ernstig immuungecompromitteerde toestand (bijv. significante neutropenie of lymfopenie).

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Aangezien infectie met het John Cunningham (JC)-virus resulterend in progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is waargenomen bij patiënten behandeld met andere anti-CD20-antilichamen, andere MS-therapieën, en bij aanzienlijk hogere doses in het geval van oncologische indicaties, moeten artsen alert zijn bij medische voorgeschiedenis van PML en bij klinische symptomen of MRI-bevindingen die kunnen wijzen op PML. Bij vermoeden van PML dient de behandeling met ofatumumab te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten.

Reactivatie van het hepatitis B-virus

Hepatitis B-reactivatie is opgetreden bij patiënten behandeld met anti-CD20-antilichamen, wat in enkele gevallen resulteerde in fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Patiënten met actieve hepatitis B mogen niet worden behandeld met ofatumumab. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. De screening dient minimaal te bestaan uit tests op hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) en hepatitis B-kernantilichaam (HBcAb). Deze tests kunnen conform de lokale richtlijnen worden aangevuld met andere relevante markers. Patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (HBsAg of HBcAb) dienen vóór de start van de behandeling een leverspecialist te raadplegen en moeten volgens de lokale medische standaarden worden opgevolgd en behandeld om hepatitis B-reactivatie te voorkomen.

Behandeling van ernstig immuungecompromitteerde patiënten

Ernstig immuungecompromitteerde patiënten mogen niet behandeld worden totdat deze aandoening is verdwenen (zie rubriek 4.3).

Het wordt afgeraden andere immunosuppressiva gelijktijdig met ofatumumab te gebruiken, uitgezonderd corticosteroiden voor symptomatische behandeling van relapsen (exacerbaties, schubs, opstoten).

Vaccinaties

Alle vaccinaties moeten volgens de vaccinatierichtlijnen worden toegediend. In het geval van levende of levend verzwakte vaccins moet dit minimaal 4 weken voorafgaand aan de start van een behandeling met ofatumumab plaatsvinden. In het geval van geïnactiveerde vaccins moet dit, indien mogelijk, minimaal 2 weken voorafgaand aan de start van een behandeling met ofatumumab gebeuren.

Ofatumumab kan de effectiviteit van geïnactiveerde vaccins beïnvloeden.

De veiligheid van vaccinatie met levende of levend verzwakte vaccins na behandeling met ofatumumab werd nog niet onderzocht. Vaccinatie met levende of levend verzwakte vaccins wordt afgeraden tijdens de behandeling en na beëindiging totdat B-celrepletie heeft plaatsgevonden (zie

rubriek 4.5). De mediane tijd tot herstel van de B-cellen tot de ondergrens van normaal (LLN, gedefinieerd als 40 cellen/ μ l) of aanvangswaarde is 24,6 weken na stopzetting van de behandeling, gebaseerd op gegevens uit klinische fase III-studies (zie rubriek 5.1).

Vaccinatie van zuigelingen van wie de moeder tijdens de zwangerschap is behandeld met ofatumumab

Aan zuigelingen van wie de moeder tijdens de zwangerschap werd behandeld met ofatumumab, mogen levende of levend verzwakte vaccins niet worden toegediend voordat normalisering van het aantal B-cellen is bevestigd. Depletie van B-cellen bij deze zuigelingen verhoogt mogelijk het risico dat gepaard gaat met levende of levend verzwakte vaccins.

Geïnactiveerde vaccins kunnen voorafgaand aan herstel van B-celdepletie worden toegediend zoals aangegeven; beoordeling van de immunrespons op de vaccinatie, inclusief consultatie met een gekwalificeerd specialist, dient echter te worden overwogen om vast te stellen of een beschermende immunrespons werd opgebouwd (zie rubriek 4.6).

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd aangezien er geen interacties via cytochroom-P450-enzymen, andere metaboliserende enzymen of transporteiwitten worden verwacht.

Vaccinaties

De veiligheid van en het vermogen tot het genereren van een primaire of anamnestiche (“recall”) respons op vaccinatie met levende, levend verzwakte of geïnactiveerde vaccins tijdens behandeling met ofatumumab zijn nog niet onderzocht. De respons op vaccinatie kan verminderd zijn in geval van B-celdepletie. Het wordt aanbevolen patiënten vaccinaties te laten voltooien voordat de behandeling met ofatumumab wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Andere immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Het risico van additieve effecten op het immuunsysteem dient te worden overwogen in het geval van gelijktijdige toediening van immunosuppressieve therapieën met ofatumumab.

Wanneer men behandeling met ofatumumab start na andere immunosuppressieve therapieën met langdurige immuuneffecten, of wanneer men na behandeling met ofatumumab andere immunosuppressieve therapieën met langdurige immuuneffecten start, dient men vanwege potentiële additieve immunosuppressieve effecten met de duur en het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen rekening te houden (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Tijdens de behandeling met Kesimpta en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van Kesimpta dienen vrouwen die zwanger kunnen worden gebruik te maken van effectieve anticonceptie (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ofatumumab bij zwangere vrouwen. Op basis van bevindingen uit onderzoek bij dieren passeert ofatumumab mogelijk de placenta en

veroorzaakt het mogelijk B-celdepletie bij de foetus (zie rubriek 5.3). Na intraveneuze toediening van ofatumumab aan drachtige apen werd geen teratogeniciteit waargenomen tijdens de organogenese.

Voorbijgaande perifere B-celdepletie en lymfocytopenie zijn gemeld bij zuigelingen van wie de moeder tijdens de zwangerschap werd blootgesteld aan andere anti-CD20-antilichamen. De potentiële duur van B-celdepletie bij zuigelingen blootgesteld aan ofatumumab *in utero* en de impact van B-celdepletie op de veiligheid en werkzaamheid van vaccins zijn onbekend (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Behandeling met ofatumumab dient tijdens de zwangerschap te worden vermeden, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus.

Om de effecten van ofatumumab bij zwangere vrouwen te helpen vaststellen, worden beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aangemoedigd alle zwangerschapsgevallen en -complicaties die tijdens de behandeling of binnen 6 maanden na de laatste toediening van ofatumumab optreden, te melden bij de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, teneinde monitoring van deze patiënten mogelijk te maken via het programma Intensieve monitoring zwangerschapsuitkomsten (*PRegnancy outcomes Intensive Monitoring* - PRIM). Bovendien moeten alle zwangerschapsgerelateerde bijwerkingen en complicaties worden gemeld via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Borstvoeding

Het gebruik van ofatumumab bij vrouwen tijdens de borstvoeding is niet onderzocht. Het is niet bekend of ofatumumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de mens vindt uitscheiding van IgG-antilichamen in de melk plaats tijdens de eerste dagen na de geboorte, maar snel daarna neemt dit af tot lage concentraties. Derhalve kan tijdens deze korte periode een risico voor het zogend kind niet worden uitgesloten. Daarna kan ofatumumab worden gebruikt tijdens de borstvoeding indien dit klinisch noodzakelijk is. Indien de patiënt tot aan de laatste zwangerschapsmaanden werd behandeld met ofatumumab, kan de borstvoeding echter onmiddellijk na de geboorte worden gestart.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ofatumumab op de vruchtbaarheid bij de mens.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen, op basis van parameters van mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beoordeeld bij apen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kesimpta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De belangrijkste en vaakst gemelde bijwerkingen zijn bovensteluchtweginfecties (39,4%), systemische injectiegerelateerde reacties (20,6%), reacties op de injectieplaats (10,9%) en urineweginfecties (11,9%) (zie rubriek 4.4 en onderstaand subrubriek “Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen” voor meer informatie).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband met het gebruik van ofatumumab in klinische RMS-hoofdstudies zijn gemeld, staan in tabel 1 vermeld naar systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeerv vaak	Infecties van bovenste luchtwegen ¹ Urinerweginfecties ²
Vaak	Orale herpes
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeerv vaak	Injectieplaatsreacties (lokaal)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Zeerv vaak	Injectiegerelateerde reacties (systemisch)
Onderzoeken	
Vaak	Bloed immunoglobuline M verlaagd
¹ Groepering van voorkeurstermen (<i>preferred terms</i> , PT's) is overwogen voor het bepalen van de frequentie van bijwerkingen en omvat het volgende: nasofaryngitis, infectie van bovenste luchtwegen, griep, sinusitis, faryngitis, rhinitis, virale bovensteluchtweginfectie, tonsillitis, acute sinusitis, faryngotonsillitis, laryngitis, streptokokkenfaryngitis, virale rhinitis, bacteriële sinusitis, bacteriële tonsillitis, virale faryngitis, virale tonsillitis, chronische sinusitis, nasale herpes, tracheitis.	
² Groepering van voorkeurstermen (<i>preferred terms</i> – PT's) werd overwogen voor het bepalen van de frequentie van bijwerkingen en omvat het volgende: urinerweginfectie, cystitis, escherichia urinerweginfectie, asymptomatische bacteriurie, bacteriurie.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de klinische fase III-studies naar RMS, was het totaal aantal infecties en ernstige infecties bij patiënten behandeld met ofatumumab vergelijkbaar met patiënten die behandeld werden met teriflunomide (respectievelijk 51,6% vs. 52,7% en 2,5% vs. 1,8%). Twee patiënten (0,2%) stopten met de studie en 11 patiënten (1,2%) onderbraken tijdelijk de studiebehandeling vanwege een ernstige infectie.

Bovensteluchtweginfecties

In deze studies had 39,4% van de patiënten behandeld met ofatumumab bovensteluchtweginfecties in vergelijking met 37,8% van de patiënten behandeld met teriflunomide. De infecties waren voornamelijk licht tot matig en bestonden voor het merendeel uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfectie en griep.

Injectiegerelateerde reacties

In de klinische fase III-studies naar RMS werden (systemische) injectiegerelateerde reacties gemeld bij 20,6% van de patiënten behandeld met ofatumumab.

De incidentie van injectiegerelateerde reacties was het hoogst bij de eerste injectie (14,4%) en nam significant af bij daaropvolgende injecties (4,4% bij de tweede injectie en $< 3\%$ bij de derde). De injectiegerelateerde reacties waren in de meeste gevallen (99,8%) licht tot matig qua ernst. Twee (0,2%) met ofatumumab behandelde MS-patiënten meldden ernstige injectiegerelateerde reacties, maar deze waren niet levensbedreigend. De vaakst gemelde symptomen ($\geq 2\%$) waren onder andere koorts, hoofdpijn, myalgie, koude rillingen en vermoeidheid.

Reacties op de injectieplaats

In de klinische fase III-studies naar RMS werden (lokale) reacties op de injectieplaats gemeld bij 10,9% van de patiënten behandeld met ofatumumab.

Lokale reacties ter hoogte van de toedieningsplaats deden zich zeer vaak voor. De reacties op de injectieplaats waren alle van een lichte tot matige graad en niet-ernstig van aard. De vaakst gemelde symptomen ($\geq 2\%$) waren onder andere erytheem, pijn, jeuk en zwelling.

Laboratoriumafwijkingen

Immunoglobulinen

In de loop van de klinische fase III-studies naar RMS werd een daling van de gemiddelde immunoglobuline M (IgM)-waarde waargenomen (daling van 30,9% na 48 weken en 38,8% na 96 weken), maar er kon geen verband worden aangetoond tussen deze daling en het risico op infecties, waaronder ernstige infecties.

Bij 14,3% van de patiënten resulteerde de behandeling met ofatumumab in een daling van de IgM-waarde tot onder 0,34 g/l.

Ofatumumab werd geassocieerd met een tijdelijke daling met 4,3% van de gemiddelde immunoglobuline G (IgG)-spiegel na 48 weken behandeling, maar met een stijging met 2,2% na 96 weken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In klinische studies met MS-patiënten zijn doseringen tot 700 mg toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en, indien nodig, een passende symptomatische behandeling te starten.

Ofatumumab werd eerder gebruikt bij chronische lymfatische leukemie (CLL), waarbij doses tot 2.000 mg intraveneus werden toegediend via infusie. Ofatumumab toegediend via subcutane injectie werd niet beoordeeld en niet goedgekeurd voor deze indicaties. Ofatumumab mag niet worden gebruikt voor de behandeling van oncologische indicaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA52

Werkingsmechanisme

Ofatumumab is een volledig humaan anti-CD20 monoklonaal immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichaam. Het CD20-molecule is een transmembraan fosfoproteïne met expressie op B-lymfocyten vanaf pre-B-cel tot en met het stadium van mature B-lymfocyt. Het CD20-molecule komt ook tot expressie op een kleine fractie van geactiveerde T-cellen.

De binding van ofatumumab aan CD20 induceert lysis van CD20+-B-cellen, primair via complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) en, in geringere mate, via antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). Ook is aangetoond dat ofatumumab cellyse induceert in cellen met zowel hoge als lage CD20-expressie. Bij T-cellen met CD20-expressie vindt ook depletie door ofatumumab plaats.

Farmacodynamische effecten

B-celdepletie

In de klinische RMS-studies met ofatumumab 20 mg iedere 4 weken, resulteerde de toediening, na het initiële doseringsschema van 20 mg op dag 1, 7 en 14, al na twee weken na de start van de behandeling in een snelle en blijvende afname van de B-cellen tot onder de LLN (gedefinieerd als 40 cellen/ μ l). Voorafgaand aan de start van de onderhoudsfase, vanaf week 4, werden totale B-celwaarden van < 10 cellen/ μ l bereikt bij 94% van de patiënten, wat toenam tot 98% van de patiënten in week 12 en stand hield gedurende 120 weken (dat wil zeggen de periode van de onderzoeksbehandeling).

B-celrepletie

Gegevens uit klinische fase III-studies naar RMS wijzen op een mediane tijd tot herstel van de B-cellen tot LLN of aanvangswaarde, van 24,6 weken na stopzetting van de behandeling. Farmacokinetische B-cel modellering en simulatie van B-celrepletie ondersteunen deze gegevens, waarbij een mediane tijd tot herstel van de B-cellen tot LLN wordt voorspeld van 23 weken na stopzetting van de behandeling.

Immunogeniciteit

In fase III-studies naar RMS was de totale incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies* – ADA's) 0,2% (2 van de 914) bij ofatumumab behandelde patiënten, terwijl er geen patiënten met behandelingversterkende of -neutraliserende ADA's werden geïdentificeerd. De impact van positieve ADA-titers op de farmacokinetiek, het veiligheidsprofiel of de B-celkinetiek kan niet worden beoordeeld gezien de lage incidentie van ADA geassocieerd met ofatumumab.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ofatumumab werden onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase III-hoofdstudies met een identieke opzet (Studie 1 [ASCLEPIOS I] en Studie 2 [ASCLEPIOS II]) bij patiënten van 18 tot 55 jaar met relapsing MS (RMS), een invaliditeitsscore ten tijde van de screening van 0 tot 5,5, volgens de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), en die ten minste één gedocumenteerde relaps tijdens het voorgaande jaar of twee relapsen tijdens de voorgaande twee jaar of een positieve gadolinium (Gd)-aankleurende MRI-scan tijdens het voorgaande jaar hadden. Zowel nieuw gediagnosticeerde patiënten als patiënten die van hun huidige behandeling overschakelen werden geïnccludeerd.

In de twee studies werden respectievelijk 927 en 955 patiënten met RMS in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel ofatumumab 20 mg subcutane injecties iedere 4 weken

vanaf week 4 na een initiële doseringsschema van drie wekelijkse doses van 20 mg in de eerste 14 dagen (op dag 1, 7 en 14) ofwel teriflunomide 14 mg-capsules oraal eenmaal daags. Patiënten kregen ook een placebo overeenkomend met de andere behandelingsgroep om blinding te waarborgen (dubbel dummy-opzet).

De behandelingsduur voor individuele patiënten was variabel, afhankelijk van het moment waarop de “Einde Studie”-criteria werden gehaald. Over beide studies heen bedroeg de mediane behandelingsduur 85 weken; 33,0% van de patiënten in de ofatumumab-groep versus 23,2% van de patiënten in de teriflunomide-groep werd langer dan 96 weken behandeld.

De demografische gegevens en baseline-kenmerken waren in de behandelingsgroepen en beide studies goed in balans (zie tabel 2). De gemiddelde leeftijd was 38 jaar, de gemiddelde ziekteduur was 8,2 jaar sinds het optreden van de eerste symptomen, en de gemiddelde EDSS-score was 2,9; 40% van de patiënten was niet eerder behandeld met een ziektemodificerende therapie (DMT) en 40% had bij baseline gadolinium (Gd)-aankleurende T1-laesies op hun MRI-scan.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van beide studies was het aantal vastgestelde relapsen op jaarbasis (*Annulised Relapse Rate* - ARR) op basis van EDSS. Belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten waren onder andere de tijd tot toename van de invaliditeit op de EDSS (bevestigd na 3 en 6 maanden), gedefinieerd als een toename van de EDSS-score met $\geq 1,5$, ≥ 1 of $\geq 0,5$ bij patiënten met een EDSS-score bij baseline van respectievelijk 0, 1 tot 5 of $\geq 5,5$. Andere belangrijke secundaire eindpunten waren, onder andere, het aantal Gd-aankleurende T1-laesies per MRI-scan en het op jaarbasis berekende percentage nieuwe of groter wordende T2-laesies. Belangrijke secundaire eindpunten gerelateerd aan invaliditeit werden geëvalueerd in een meta-analyse van samengevoegde gegevens van ASCLEPIOS-studie 1 en -studie 2, zoals gedefinieerd in de studieprotocollen.

Tabel 2 Demografische gegevens en baseline-kenmerken

Kenmerken	Studie 1 (ASCLEPIOS I)		Studie 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (N=465)	Teriflunomide (N=462)	Ofatumumab (N=481)	Teriflunomide (N=474)
Leeftijd (gemiddeld $\pm$ standaardafwijking; jaren)	39 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9
Geslacht (vrouw; %)	68,4	68,6	66,3	67,3
Duur van MS sinds diagnose (gemiddeld/mediaan; jaren)	5,77 / 3,94	5,64 / 3,49	5,59 / 3,15	5,48 / 3,10
Eerder behandeld met DMT's (%)	58,9	60,6	59,5	61,8
Aantal relapsen in laatste 12 maanden	1,2	1,3	1,3	1,3
EDSS-score (gemiddeld/mediaan)	2,97 / 3,00	2,94 / 3,00	2,90 / 3,00	2,86 / 2,50
Gemiddeld totaal T2-laesievolume (cm ³)	13,2	13,1	14,3	12,0
Patiënten met Gd+ T1-laesies (%)	37,4	36,6	43,9	38,6
Aantal Gd+ T1-laesies (gemiddeld)	1,7	1,2	1,6	1,5

De werkzaamheidsresultaten van beide studies zijn samengevat in tabel 3 en figuur 1.

In beide fase III-studies toonde ofatumumab in vergelijking met teriflunomide een significante vermindering aan in het aantal vastgestelde relapsen op jaarbasis met respectievelijk 50,5% en 58,5%.

De vooraf gespecificeerde meta-analyse van samengevoegde gegevens liet zien dat ofatumumab in vergelijking met teriflunomide zorgde voor een significante vermindering van het risico op bevestigde progressie van invaliditeit (*confirmed disability progression* - CDP) na 3 maanden met 34,4% en het risico op CDP na 6 maanden met 32,5% (zie figuur 1).

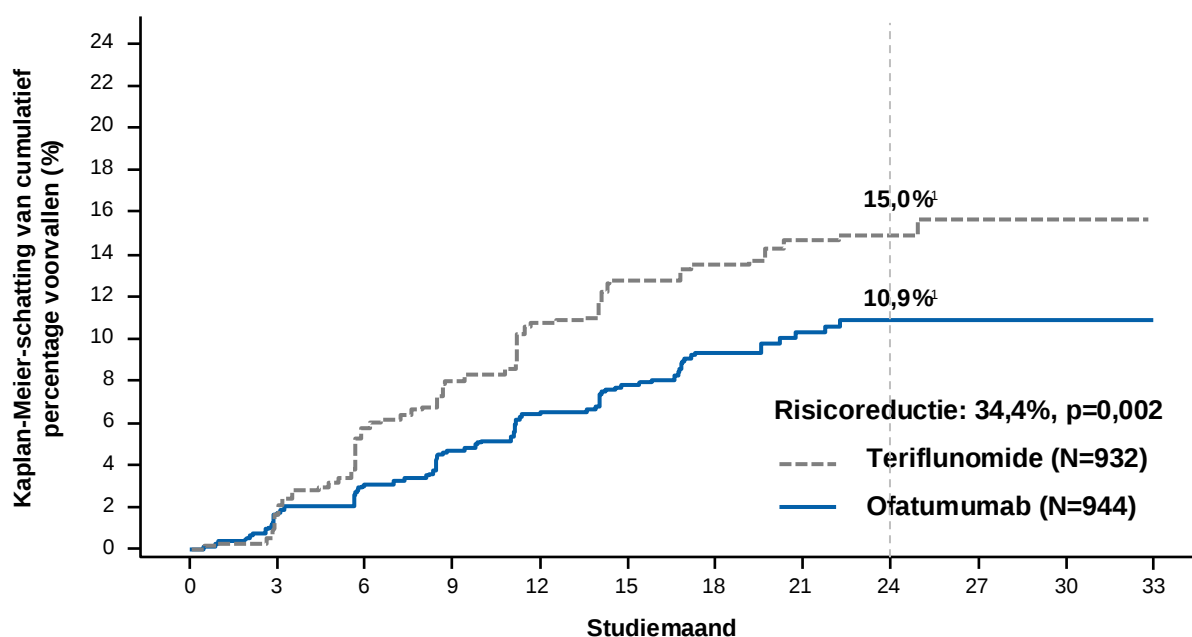
In vergelijking met teriflunomide verminderde ofatumumab het aantal Gd-aankleurende T1-laesies significant met 95,9% en het percentage nieuwe of groter wordende T2-laesies met 83,5% (deze waarden vertegenwoordigen de gemiddelde verminderingen voor de samengevoegde studies).

Een vergelijkbaar effect van ofatumumab op de belangrijkste werkzaamheidsresultaten vergeleken met teriflunomide werd waargenomen in de twee fase III-studies bij verkennende subgroepen gedefinieerd door geslacht, leeftijd, lichaamsgewicht, eerdere niet-steroïde MS-therapie, invaliditeit en ziekteactiviteit bij aanvang.

Tabel 3 Overzicht van belangrijkste resultaten van fase III-studies naar RMS

Eindpunten	Studie 1 (ASCLEPIOS I)		Studie 2 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (n=465)	Teriflunomide 14 mg (n=462)	Ofatumumab 20 mg (n=481)	Teriflunomide 14 mg (n=474)
Eindpunten op basis van afzonderlijke studies				
Annualised relapse rate (ARR) (primair eindpunt) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Procentuele vermindering	50,5% (p<0,001)		58,5% (p<0,001)	
Gemiddeld aantal Gd-aankleurende T1-laesies per MRI-scan	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Relatieve vermindering	97,5% (p<0,001)		93,8% (p<0,001)	
Aantal nieuwe of groter wordende T2-laesies per jaar	0,72	4,00	0,64	4,15
Relatieve vermindering	81,9% (p<0,001)		84,5% (p<0,001)	
Eindpunten op basis van vooraf gespecificeerde meta-analyses				
Percentage patiënten met progressie van invaliditeit bevestigd na 3 maanden (3-month CDP) ² Risicoreductie	10,9% ofatumumab vs. 15,0% teriflunomide 34,4% (p=0,002)			
Percentage patiënten met progressie van invaliditeit bevestigd na 6 maanden (6-month CDP) ² Risicoreductie	8,1% ofatumumab vs. 12,0% teriflunomide 32,5% (p=0,012)			
¹ Bevestigde relapsen (gepaard gaand met een klinisch relevante verandering in de EDSS).				
² Kaplan-Meier-schatting op 24 maanden. De CDP na 3 en 6 maanden werden beoordeeld op basis van prospectief geplande analyse van de samengevoegde gegevens uit de twee fase III-studies en gedefinieerd als een klinisch betekenisvolle toename van de EDSS die respectievelijk minstens 3 of 6 maanden standhield. Een klinisch betekenisvolle toename van de EDSS is gedefinieerd als een toename met minstens 1,5 punt indien de EDSS-score bij baseline 0 was; een toename met minstens 1,0 punt indien de EDSS-score bij baseline 1,0–5,0 was; en een toename met minstens 0,5 punten indien de EDSS-score bij baseline 5,5 of hoger was.				

Figuur 1 Tijd tot eerste CDP na 3 maanden volgens behandeling (ASCLEPIOS-studie 1 en -studie 2 samengevoegd, *full analysis set*)



Aantal risicopatiënten		Studiearmen										
Ofatumumab	944	908	878	844	810	784	534	319	176	49	1	0
Teriflunomide	932	901	841	804	756	718	478	298	146	41	1	0

¹ De cijfers op de curves zijn Kaplan-Meier-schattingen van het risico van het voorval op maand 24 (aangegeven door de verticale streepjeslijn).

In de fase III-studies was het percentage patiënten met bijwerkingen (83,6% vs. 84,2%) en met bijwerkingen die tot stopzetting leidden (5,7% vs. 5,2%) vergelijkbaar in de ofatumumab-groep en de teriflunomide-groep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kesimpta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Een maandelijkse subcutane dosis van 20 mg leidt tot een gemiddelde AUC_{tau} van 483 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ en een gemiddelde C_{max} van 1,43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bij *steady state*.

Aangenomen wordt dat ofatumumab na subcutane toediening voornamelijk via het lymfestelsel wordt geabsorbeerd, op een wijze die vergelijkbaar is met andere therapeutische monoklonale antilichamen.

Distributie

Het distributievolume bij *steady state* werd geschat op 5,42 liter na herhaalde subcutane toediening van ofatumumab in een dosis van 20 mg.

Biotransformatie

Ofatumumab is een eiwit waarvan de verwachte metaboliseroute bestaat uit degradatie tot kleine peptiden en aminozuren via alom aanwezig proteolytische enzymen.

Eliminatie

De eliminatie van ofatumumab vindt op twee manieren plaats: een doel-gemedieerde route die verband houdt met binding aan B-cellen en een doel-onafhankelijke route die gemedieerd wordt door niet-specifieke endocytose gevolgd door intracellulaire afbraak, zoals bij andere IgG-moleculen. Bij baseline aanwezige B-cellen resulteren in een groter aandeel van doel-gemedieerde klaring van ofatumumab bij de start van de behandeling. Toediening van ofatumumab leidt tot krachtige depletie van B-cellen, met een vermindering van de algehele klaring tot gevolg.

De halfwaardetijd bij steady-state werd geschat op ongeveer 16 dagen na herhaalde subcutane toediening van ofatumumab in een dosis van 20 mg.

Lineariteit/non-lineariteit

Ofatumumab had een non-lineaire farmacokinetiek, wat verband hield met de afnemende klaring ervan in de tijd.

Bijzondere patiëntengroepen

Volwassenen ouder dan 55 jaar

Vanwege de beperkte klinische ervaring zijn er geen specifieke farmacokinetische studies met ofatumumab bij patiënten ouder dan 55 jaar (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van ofatumumab bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar te onderzoeken.

Geslacht

Geslacht had een gering (12%) effect op het centraal distributievolume van ofatumumab in een *cross-study* populatie-onderzoek, waarbij hogere C_{max} - en AUC-waarden werden waargenomen bij vrouwelijke patiënten (48% van de patiënten in deze analyse was man en 52% was vrouw); deze effecten worden als niet klinisch relevant beschouwd en een aanpassing van de dosering wordt niet aanbevolen.

Lichaamsgewicht

Op basis van de resultaten van een *cross-study* populatie-onderzoek werd lichaamsgewicht geïdentificeerd als een covariabele van blootstelling (C_{max} en AUC) aan ofatumumab bij RMS-proefpersonen. Het lichaamsgewicht had echter geen invloed op de veiligheids- en werkzaamheidsmetingen die in de klinische studies werden geëvalueerd, daarom is dosisaanpassing niet nodig.

Verminderde nierfunctie

Er is geen specifiek onderzoek gedaan naar ofatumumab bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Patiënten met een licht verminderde nierfunctie werden toegelaten tot klinische studies. Er is geen ervaring met patiënten met een matig en ernstig verminderde nierfunctie. Aangezien ofatumumab niet via de urine wordt uitgescheiden, wordt echter niet verwacht dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering moet worden aangepast.

Verminderde leverfunctie

Er is geen onderzoek gedaan naar ofatumumab bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Aangezien levermetabolisme van monoklonale antilichamen zoals ofatumumab verwaarloosbaar is, luidt de verwachting dat een verminderde leverfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van ofatumumab. Daarom is bij patiënten met een verminderde leverfunctie naar verwachting geen aanpassing van de dosering nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, inclusief veiligheidsfarmacologische eindpunten.

Er zijn geen carcinogeniciteits- of mutageniciteitsstudies uitgevoerd met ofatumumab. Als antilichaam heeft ofatumumab naar verwachting geen rechtstreekse interactie met DNA.

Studies met apen naar de embryofoetale ontwikkeling (EFD) en de “enhanced” pre-/postnatale ontwikkeling (ePPND) toonden aan dat blootstelling aan ofatumumab, intraveneus toegediend tijdens de dracht, geen maternale toxiciteit, geen teratogeniciteit en geen nadelige effecten op de embryofoetale en pre-/postnatale ontwikkeling veroorzaakte.

In deze studies werd ofatumumab aangetroffen in het bloed van de foetussen en zuigelingen, wat passage door de placenta en postnataal aanhoudende blootstelling van de foetus aan ofatumumab bevestigt (lange halfwaardetijd van het monoklonale antilichaam). Blootstelling aan ofatumumab tijdens de dracht leidde tot de verwachte depletie van CD20+-B-cellen bij het moederdier en haar foetussen en zuigelingen, in combinatie met een verminderd miltgewicht (zonder histologisch correlaat) bij foetussen en een verminderde humorale immuunrespons op keyhole-limpet-hemocyanine (KLH) bij zuigelingen bij hoge doseringen. Al deze veranderingen waren reversibel tijdens de postnatale periode van 6 maanden. Bij zuigelingen werd vroege postnatale mortaliteit waargenomen bij een dosis 160 maal hoger dan de therapeutische dosis (op basis van AUC), wat waarschijnlijk te wijten was aan potentiële infecties secundair aan immunomodulatie. De NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) gerelateerd aan de farmacologische activiteit van ofatumumab bij zuigelingen in de ePPND-studie leidt tot een veiligheidsmarge van minimaal een factor 22, op basis van de AUC, wanneer de maternale blootstelling op de NOAEL wordt vergeleken met de humane blootstelling bij de therapeutische dosis van 20 mg per maand.

In een specifieke vruchtbaarheidsstudie met apen bleven de eindpunten voor mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid onveranderd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-arginine
Natriumacetaattrihydraat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Dinatriumedetaatdihydraat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Kesimpta wordt geleverd in een glazen spuit voor eenmalig gebruik, voorzien van een naald van roestvrij staal, een zuigerkop en een harde naaldbescherming. De spuit wordt compleet met zuigerstang en veiligheidsmechanisme geleverd.

Kesimpta is verkrijgbaar in eenheidsverpakkingen met 1 voorgevulde spuit en in multiverpakkingen met 3 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen met 1 voorgevulde spuit).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Kesimpta 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Kesimpta wordt geleverd in een glazen spuit voor eenmalig gebruik, voorzien van een naald van roestvrij staal, een zuigerkop en een harde naaldbescherming. De spuit is voorgemonteerd in een auto-injector.

Kesimpta is verkrijgbaar in eenheidsverpakkingen met 1 voorgevulde pen en in multiverpakkingen met 3 voorgevulde pennen (3 verpakkingen met 1 voorgevulde pen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik van de voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit moet ongeveer 15 tot 30 minuten voorafgaand aan het injecteren uit de koelkast worden genomen om op kamertemperatuur te laten komen. De voorgevulde spuit moet in de originele doos worden bewaard tot de patiënt klaar is om de spuit te gebruiken; ook mag de naalddop pas worden verwijderd vlak voordat de injectie wordt uitgevoerd. Voorafgaand aan het gebruik moet de oplossing visueel worden geïnspecteerd via het kijkvenster. De voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt als de vloeistof zichtbare deeltjes bevat of troebel is.

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor toediening.

Instructies voor gebruik van de voorgevulde pen

De voorgevulde pen moet ongeveer 15 tot 30 minuten voorafgaand aan het injecteren uit de koelkast worden genomen om op kamertemperatuur te laten komen. De voorgevulde pen moet in de originele

doos worden bewaard tot patiënt klaar is om de pen te gebruiken; ook mag de dop pas worden verwijderd vlak voordat de injectie wordt uitgevoerd. Voorafgaand aan het gebruik moet de oplossing visueel worden geïnspecteerd via het kijkvenster. De gevulde pen mag niet worden gebruikt als de vloeistof zichtbare deeltjes bevat of troebel is.

De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor toediening.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Ireland Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Ballsbridge
Dublin 4
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1532/001-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

26 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12.05.2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.