

OFATUMUMAB

SCHUBFÖRMIG VERLAUFENDE MULTIPLE SKLEROSE MIT AKTIVER
ERKRANKUNG

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 06/2021 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

INDIKATION: Ofatumumab ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

WIRTSCHAFTLICHE VERORDNUNGSWEISE – EMPFEHLUNGEN: Mit Ofatumumab ist nach Ocrelizumab der zweite zugelassene CD-20-Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) auf dem Markt. Er verringert in den identisch konzipierten Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II bei Patienten mit RMS die Zahl der Schübe pro Jahr und verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit im Vergleich zu Teriflunomid. Direkte Vergleiche mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) der RMS liegen nicht vor, sodass der generelle therapeutische Stellenwert in der Indikation bisher nicht beurteilt werden kann. In einer Netzwerk-Metaanalyse zeigt Ofatumumab auf der Basis indirekter Vergleiche eine ähnliche Wirksamkeit wie andere in dieser Indikation eingesetzte DMT. Aufgrund der bisher geringen Erfahrung mit dem Wirkstoff in der praktischen Anwendung raten wir zu einer zurückhaltenden Verordnung. Langzeitsicherheitsdaten liegen bisher nicht ausreichend vor.

WIRKUNGSWEISE: Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls bindet. Die Bindung von Ofatumumab an CD20 führt hauptsächlich mittels komplementabhängiger Zytolyse, in geringerem Umfang aber auch über die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität zur Lyse CD20-positiver B-Zellen.

KONTRAINDIKATIONEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels, stark immungeschwächte Patienten, schwere aktive Infektion, bekannte aktive maligne Erkrankung. Relative Kontraindikation: Patienten > 55 Jahren mit EDSS > 5,5 (Patientengruppe in Zulassungsstudien nicht eingeschlossen, daher strenge Nutzen-Risiko-Abwägung).

WARNHINWEISE: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung von Ofatumumab. Während der Behandlung muss auf anamnestische Hinweise, klinische Symptome oder MRT-Befunde geachtet werden, die auf eine PML hindeuten. Bei Verdacht auf PML die Behandlung mit Ofatumumab unterbrechen, bis eine PML ausgeschlossen ist. Patienten mit aktiver Hepatitis B nicht mit Ofatumumab behandeln. Vor Beginn der Behandlung sind alle Patienten auf eine HBV-Infektion zu untersuchen. Alle Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen mindestens vier Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ofatumumab durchführen; Impfungen mit inaktivierten Impfstoffen möglichst mindestens zwei Wochen vor der ersten Gabe von Ofatumumab.

Endpunktkategorie Endpunkte	STUDIEN					
	ASCLEPIOS I			ASCLEPIOS II		
	Ofatumumab 20 mg	vs.	Teriflunomid 14 mg	Ofatumumab 20 mg	vs.	Teriflunomid 14 mg
	n = 465		n = 462	n = 481		n = 474
Morbidität						
jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt)	0,11 RR 0,49 (95 % CI 0,37–0,65); p < 0,001		0,22	0,10 RR 0,42 (95 % CI 0,31–0,56); p < 0,001		0,25
bestätigte Behinderungsprogression (CDP) (EDSS-basiert) (3 Monate)	11,3 % HR 0,65 (95 % CI 0,45–0,96)		15,4 %	10,5 % HR 0,66 (95 % CI 0,45–0,97)		14,6 %
bestätigte Behinderungsprogression (CDP) (EDSS-basiert) (6 Monate)	8,2 % HR 0,61 (95 % CI 0,40–0,93)		13,0 %	8,0 % HR 0,76 (95 % CI 0,49–1,17)		10,9 %
bestätigte Behinderungsverbesserung (EDSS-basiert) (6 Monate)	9,7 % HR 1,19 (95 % CI 0,71–1,98)		8,2 %	12,3 % HR 1,52 (95 % CI 0,93–2,47)		8,1 %
Gadolinium-aufnehmende MRT-Läsionen (T1-gewichtet)	RR 0,03 (95 % CI 0,01–0,05); p < 0,001			RR 0,06 (95 % CI 0,04–0,10); p < 0,001		
neue oder sich vergrößernde MRT-Läsionen (T2-gewichtet)	RR 0,18 (95 % CI 0,15–0,22); p < 0,001			RR 0,15 (95 % CI 0,13–0,19); p < 0,001		

STUDIEN						
Endpunktkategorie Endpunkte	ASCLEPIOS I			ASCLEPIOS II		
	Ofatumumab 20 mg	vs.	Teriflunomid 14 mg	Ofatumumab 20 mg	vs.	Teriflunomid 14 mg
	n = 465		n = 462	n = 481		n = 474
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen Anzahl Patienten (%)						
unerwünschte Ereignisse (UE)	382 (82,2)		380 (82,3)	409 (85,0)		408 (86,1)
Therapieabbruch aufgrund UE	27 (5,8)		24 (5,2)	27 (5,6)		25 (5,3)
Infektionen	229 (49,2)		238 (51,5)	259 (53,8)		255 (53,8)
schwerwiegende UE	48 (10,3)		38 (8,2)	38 (7,9)		36 (7,6)
schwerwiegende Infektion	12 (2,6)		7 (1,5)	12 (2,5)		10 (2,1)
schwerwiegende injektionsbedingte systemische Reaktion	2 (0,4)		0	0		0
Tumoren	3 (0,6)		3 (0,6)	2 (0,4)		1 (0,2)
Tod	0		0	0		1 (0,2)

CI: Konfidenzintervall; EDSS: Expanded Disability Scale; HR: Hazard Ratio; RR: relatives Risiko

INDIKATION

Ofatumumab wurde 2021 in Deutschland zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung zugelassen. Es wird nach einer Induktion mit Gaben in Woche 0, 1, 2 und Woche 4 einmal monatlich in der Dosis von 20 mg subkutan verabreicht. Ofatumumab war seit 2010 zugelassen zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und anderer Non-Hodgkin-Lymphome. Diese Zulassung wurde 2019 vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zurückgezogen. Aufgrund der Zulassung vor Inkrafttreten des AMNOG durchläuft Ofatumumab nicht die frühe Nutzenbewertung.

Literatur: 1;2

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE¹

- Die Immuntherapie bei schubförmiger remittierender MS (RRMS) richtet sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden).
- Unbehandelten Patienten mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn mindestens ein klinisch objektiver Schub oder MRT-Aktivität (neue T2-hyperintense

Läsionen, Gadolinium(Gd)-aufnehmende Läsionen) in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

➤ Anhand unterschiedlich ausgeprägter Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) werden Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt:

WIRKSAMKEITSKATEGORIEN IMMUNTHERAPEUTIKA

Wirksamkeitskategorie 1
relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %: Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien), Glatirameroide, Teriflunomid

Wirksamkeitskategorie 2
relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %: Cladribin, Fingolimod, Ozanimod

Wirksamkeitskategorie 3
Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Wirkstoffen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Natalizumab)

- Wegen der geringeren Langzeitriskien sollten zu Beginn in der Regel Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, sofern kein sogenannter (hoch)aktiver Verlauf vorliegt.
- Die Wahl des Arzneimittels in der Wirksamkeitskategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten des Patienten richten.

¹Hinweis: Die zitierten Empfehlungen beziehen sich auf die S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (siehe Literaturzitat Nr. 7).

➤ Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen nur zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

➤ Der Beginn einer Immuntherapie mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 soll therapienaiven Patienten angeboten werden, wenn wahrscheinlich ein hochaktiver Verlauf vorliegt.

➤ Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich aktiven Verlauf haben, soll je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität ein Wechsel auf einen Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 patientenspezifische individuelle Aspekte (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Arzneimittels berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffe der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon wird generell nicht mehr empfohlen und sollte nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.

➤ Klinische Studien zeigen, dass der CD20-Antikörper Ofatumumab bei Patienten mit RMS im Vergleich zu Teriflunomid die Zahl der Schübe verringert und das Fortschreiten der Krankheit verlangsamt. Teriflunomid konnte im Vergleich zu Interferon beta keine Überlegenheit zeigen, und kann höchstens als gleichwertig betrachtet werden (3-5). Um den therapeutischen Stellenwert von Ofatumumab abschließend zu klären, müssen weitere klinische Studien mit direktem Vergleich mit den anderen Behandlungsalternativen durchgeführt werden.

➤ Eine vom pU gesponsorte Netzwerk-Metaanalyse, die Ofatumumab mit Teriflunomid als Brückenkomparator indirekt mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien verglich, ergab, dass Ofatumumab bezogen auf den Endpunkt jährliche Schubrate (ARR) vergleichbar wirksam sein soll wie andere monoklonale Antikörper (Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab und Cladribin). Im Vergleich zu den DMT der Wirksamkeitskategorie 1 und der Wirksamkeitskategorie 2 sowie Placebo soll Ofatumumab bei der ARR eine bessere Wirksamkeit zeigen (6).

➤ Bezogen auf den Endpunkt bestätigte Behinderungsprogression nach sechs Monaten (6mCDP) soll Ofatumumab vergleichbar wirksam sein wie Ocrelizumab, Alemtuzumab, Natalizumab, Interferon beta, Dimethylfumarat, Cladribin und Fingolimod und wirksamer als Teriflunomid und Placebo (6).

➤ Eine verlässliche Einordnung von Ofatumumab in eine der drei Wirksamkeitskategorien ist derzeit nicht möglich. Ofatumumab könnte als CD20-Antikörper für die Erst-/oder Zweitlinientherapie der (hoch)aktiven RMS eine Alternative sein, ist aber hierfür bisher nicht speziell untersucht.

Weitere Literatur: 7–11

WIRKUNGSWEISE

B-Zellen von Patienten mit MS spielen bei der gegen das zentrale Nervensystem gerichteten Immunantwort und damit

bei der Pathogenese der MS eine wichtige Rolle. CD20-positive B-Zellen produzieren bei einer Autoimmunreaktion überschießend proinflammatorische Zytokine und sind damit ein potenzieller therapeutischer Angriffspunkt. Durch die Depletion der zirkulierenden CD20-positiven B-Zellen sollen die Krankheitsaktivität bei MS vermindert und das Fortschreiten der Erkrankung wirksam gebremst werden. Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls bindet, das von Prä-B- und reifen B-Lymphozyten und von B-Zell-Lymphomen einschließlich der CLL exprimiert wird. Die Bindung von Ofatumumab an CD20 führt hauptsächlich mittels komplementabhängiger Zytolyse (Complement-dependent Cytotoxicity, CDC), in geringerem Umfang aber auch über die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, ADCC) zur Lyse CD20-positiver B-Zellen. Weiterhin wurde für Ofatumumab gezeigt, dass es eine Lyse sowohl von Zellen mit hoher als auch niedriger CD20-Expression induziert. CD20 exprimierende T-Zellen werden ebenfalls von Ofatumumab zerstört.

Es wird angenommen, dass Ofatumumab nach subkutaner Anwendung ähnlich wie andere therapeutische monoklonale Antikörper hauptsächlich über das Lymphsystem resorbiert wird. Das Verteilungsvolumen im Steady State nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Ofatumumab in einer Dosis von 20 mg wurde auf 5,42 Liter geschätzt. Ofatumumab ist ein Protein, für das der zu erwartende Stoffwechselweg im Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren durch ubiquitär vorkommende proteolytische Enzyme besteht. Ofatumumab wird auf zweierlei Wegen eliminiert: Zum einen im Zusammenhang mit der Bindung an B-Zellen und zum anderen durch unspezifische Endozytose und nachfolgenden intrazellulären Abbau wie bei anderen IgG-Molekülen. Die Halbwertszeit im Steady State nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Ofatumumab in einer Dosis von 20 mg wurde auf ca. 16 Tage geschätzt.

Literatur: 1

WIRKSAMKEIT

In den beiden identisch konzipierten Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II zu Ofatumumab wurde die Überlegenheit von Ofatumumab 20 mg s.c. gegenüber Teriflunomid 14 mg p.o. bei Patienten mit MS untersucht. Beide klinischen Phase-3-Studien wurden doppelblind, double-dummy, randomisiert und multizentrisch durchgeführt. An den beiden Studien nahmen 1882 Patienten mit einer MS (zu 95 % RRMS und zu 5 % sekundär progrediente Verlaufsform (SPMS)) teil. 40 % der Patienten hatten zuvor keine MS-Therapie erhalten. Zu den Einschlusskriterien gehörten: Alter 18–55 Jahre; wenigstens ein Schub im abgelaufenen Jahr (oder zwei in zwei Jahren) oder eine aktive (Gd-verstärkende) Läsion im MRT; ein Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 0 bis 5,5 (Werte Bereich von 0 bis 10,0, wobei höhere Werte eine größere Behinderung darstellen). Die Patienten wurden zu gleichen Teilen auf eine monatliche subkutane Injektion von Ofatu-

mumab plus Placebo-Tablette oder die tägliche Einnahme von Teriflunomid plus Placebo-Injektion randomisiert. Primärer Endpunkt war die ARR.

In der Studie ASCLEPIOS I betrug die ARR bei Patienten in den Behandlungsgruppen mit Ofatumumab und Teriflunomid 0,11 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,09–0,14) bzw. 0,22 (95 % CI 0,18–0,26). Dies entsprach einem relativen Risiko (RR) von 0,49 (95 % CI 0,37–0,65; $p < 0,001$) zugunsten von Ofatumumab. In der Studie ASCLEPIOS II lag die ARR bei den Patienten in den Behandlungsgruppen mit Ofatumumab und Teriflunomid bei 0,10 (95 % CI 0,08–0,13) bzw. 0,25 (95 % CI 0,21–0,30). Die RR betrug 0,42 (95 % CI 0,31–0,56; $p < 0,001$) zugunsten von Ofatumumab. Eine bestätigte Behinderungsprogression nach drei Monaten trat in ASCLEPIOS I bei 11,3 % unter Ofatumumab gegenüber 15,4 % unter Teriflunomid auf (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95 % CI 0,45–0,96) und in ASCLEPIOS II in 10,5 % gegenüber 14,6 % (HR 0,66; 95 % CI 0,45–0,97). Bestätigte Behinderungsprogressionen nach sechs Monaten traten in ASCLEPIOS I bei 8,2 % unter Ofatumumab gegenüber 13,0 % unter Teriflunomid auf (HR 0,61; 95 % CI 0,40–0,93) sowie in ASCLEPIOS II in 8,0 % gegenüber 10,9 % (HR 0,76; 95 % CI 0,49–1,17).

Ofatumumab erwies sich gegenüber Teriflunomid bei der Messung von T1-Gd-aufnehmenden und T2-Läsionen im kranialen MRT als überlegen. Die Patienten in den Ofatumumab-Gruppen wiesen in beiden Studien im Vergleich zum Ausgangswert weniger Gd-anreichernde T1-Läsionen pro Scan und weniger neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen pro Jahr auf als Patienten in den Teriflunomid-Behandlungsgruppen. In der Studie ASCLEPIOS I betrug die mittlere Anzahl von Gd-anreichernden T1-Läsionen pro Scan 0,01 Läsionen (95 % CI 0,01–0,02) für die Ofatumumab-Gruppe und 0,45 Läsionen (95 % CI 0,36–0,58) für die Teriflunomid-Gruppe. Die Ergebnisse der Studie ASCLEPIOS II waren ähnlich: 0,03 Läsionen (95 % CI 0,02–0,05) wurden in der Ofatumumab-Gruppe und 0,51 Läsionen (95 % CI 0,40–0,66) in der Teriflunomid-Gruppe entdeckt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entsprach einer relativen Risikoreduktion von 97,5 % (RR 0,03; 95 % CI 0,01–0,05) und 93,8 % (RR 0,06; 95 % CI 0,04–0,10) in den Studien ASCLEPIOS I bzw. II zugunsten von Ofatumumab (jeweils $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen der Ofatumumab- und der Teriflunomid-Gruppe hinsichtlich der mittleren Rate neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen pro Jahr betrug 0,18 Läsionen (95 % CI 0,15–0,22; $p < 0,001$) in der ASCLEPIOS I Studie und 0,15 Läsionen (95 % CI 0,13–0,19; $p < 0,001$) in der Studie ASCLEPIOS II, beide zugunsten von Ofatumumab.

Die Mehrheit der Patienten berichtete über mindestens ein unerwünschtes Ereignis (82,2 % vs. 82,3 % in der Studie ASCLEPIOS I und 85,0 % vs. 86,1 % in der Studie ASCLEPIOS II für die Behandlungsgruppen mit Ofatumumab bzw. Teriflunomid). Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UE) waren injektionsbedingte systemische Reaktionen, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. In beiden Studien traten Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Eine Abnahme des Immunglobulins M im Serum wurde bei einem größeren Anteil der Patienten in den Ofatumumab-Armen gemeldet als in den Teriflunomid-Armen. Schwerwiegende UE wurden von 7,9 % bis 10,3 % der Patienten

in den Behandlungsgruppen mit Ofatumumab und von 7,6 % bis 8,2 % unter Teriflunomid gemeldet. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von UE abbrachen, lag in den beiden Zulassungsstudien zwischen 5,2 % und 5,8 %. Die häufigsten UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, waren ein Abfall des Immunglobulins M im Blut, der bei 2,2 % bzw. 1,9 % der Patienten in den Ofatumumab-Gruppen und jeweils bei 0,6 % in den Teriflunomid-Gruppen der Studien ASCLEPIOS I und II auftrat.

Literatur: 12;13

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

Für Ofatumumab wurde keine Nutzenbewertung durchgeführt, da der Wirkstoff vor Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) im Jahr 2011 bereits auf dem Markt war.

Literatur: 2

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- stark immungeschwächte Patienten
- schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist
- bekannte aktive maligne Erkrankung

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass nach Gabe von Ofatumumab (systemische) injektionsbedingte Reaktionen im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden und überwiegend nach der ersten Injektion auftreten können.
- 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.
- Bei Patienten, die Antikörper gegen CD20, andere MS-Therapien und Ofatumumab in erheblich höheren Dosen in onkologischen Indikationen erhalten haben, wurden Fälle von Infektionen mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) beobachtet, die zu einer PML führte. Ärzte sollten daher auf anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer PML, sowie auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML sollte die Behandlung mit Ofatumumab unterbrochen werden,

bis eine PML ausgeschlossen ist.

➤ Bei Patienten, die mit Antikörpern gegen CD20 behandelt wurden, kam es zu Reaktivierungen des Hepatitis-B-Virus (HBV), die in einigen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod geführt haben. Patienten mit aktiver Hepatitis B sollten nicht mit Ofatumumab behandelt werden. Vor Beginn der Behandlung mit Ofatumumab sollten alle Patienten auf eine HBV-Infektion untersucht werden.

WECHSELWIRKUNGEN

➤ Da keine Wechselwirkungen zu erwarten sind, die über Cytochrom-P450-Enzyme, andere Stoffwechsellenzyme oder Transporter vermittelt werden, wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

➤ Die Immunantwort auf einen Impfstoff könnte unter Depletion von B-Zellen beeinträchtigt sein. Es wird empfohlen, dass Patienten Impfungen vor Beginn der Therapie mit Ofatumumab abschließen.

➤ Bei gleichzeitiger Anwendung anderer immunsupprimierender Therapien mit Ofatumumab ist das Risiko für additive Wirkungen auf das Immunsystem zu berücksichtigen.

➤ Bei Beginn der Behandlung mit Ofatumumab nach einer anderen immunsupprimierenden Therapie mit langfristigen Auswirkungen auf das Immunsystem oder Beginn der Behandlung mit einer solchen Therapie nach einer Behandlung mit Ofatumumab sind aufgrund möglicher additiver immunsupprimierender Wirkungen die Wirkdauer und der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

WEITERE EMPFEHLUNGEN

➤ Dem Patienten sollte ein Therapie-/Patientenpass ausgehändigt werden.

➤ Um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ofatumumab zu erhöhen, steht dem Arzt zu dem jeweils verordneten Wirkstoff ein behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zur Verfügung.

NEBENWIRKUNGEN

sehr häufig ≥ 1/10	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal), injektionsbedingte Reaktionen (systemisch)
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Lippenherpes, Abnahme von Immunoglobulin M im Blut

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

Ältere Patienten	Es wurden keine Studien mit MS-Patienten über 55 Jahre durchgeführt. Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten ist bei Patienten über 55 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist die Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht zu erwarten.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist die Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht zu erwarten.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung.

Literatur: 1

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4,5}
Alemtuzumab	Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,13 mg ⁶	12 mg / Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (1. Jahr) i.v.	52.889,80 ⁷
Azathioprin	Generikum 50 mg, 100 mg Filmtabletten	150 mg ^{6,8}	2–3 mg/kg KG / Tag	298,28 ⁹ –308,90
Azathioprin	Imurek® i.v. 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions-/Injektionslösung	150 mg ^{6,8}	2–3 mg/kg KG / Tag i.v.	33.069,00– 44.092,00 ⁹
Cladribin	Mavenclad® 10 mg Tabletten	0,34 mg ⁶	2 Behandlungswochen / Jahr: 70 mg / Woche ¹⁰	26.260,13
Dimethylfumarat	Tecfidera® 240 mg magensaftresistente Hart- kapseln	480 mg ⁸	480 mg / Tag	11.266,59
Fingolimod	Gilenya® 0,5 mg Hartkapseln	0,5 mg ⁸	0,5 mg / Tag	22.102,84
Glatirameracetat	Generikum 20 mg/ml, 40 mg/ml Injektionslösung in Fertig- spritze	20 mg ⁶	20 mg / Tag s.c. 40 mg / 3 x pro Woche s.c.	13.121,02 11.294,75
Interferon beta-1a	Avonex® 30 µg/0,5 ml Injektionslösung in Fertig- pen	4,3 µg ¹¹	30 µg (6 Mio I.E.) / Woche i.m.	15.502,59 ¹²
Interferon beta-1a	Rebif® 44 µg Injektionslösung in Fertig- spritze	18,86 µg ¹³	44 µg (12 Mio I.E.) / 3 x pro Woche s.c.	20.745,95 ¹²
Interferon beta-1b	Betaferon® 250 µg/ml Extavia® 250 µg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injek- tionslösung	4 Mio E ⁶	250 µg (8 Mio I.E.) / jeden 2. Tag s.c.	10.149,65 ^{12,14} 11.363,38 ^{12,14}
Peginterferon beta-1a	Plegridy® 125 µg Injektionslösung in Fertig- pen	8,9 µg ⁶	125 µg / 2 Wochen s.c. oder i.m.	14.862,93 ¹²
Mitoxantron	Generikum 20 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	0,24 mg ⁶	12 mg/m ² KOF / 3 Monate i.v.	962,88 ^{7,15}
Natalizumab	Tysabri® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	10 mg ⁶	300 mg / 4 Wochen i.v.	28.681,57 ^{7,12}
Natalizumab	Tysabri® 150 mg Injektionslösung in Fertig- spritze	10 mg ⁶	300 mg / 4 Wochen s.c.	29.864,30

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr (Euro) ^{3,4,5}
Ocrelizumab	Ocrevus® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	3,29 mg ⁶	600 mg / 6 Monate i.v.	25.238,08 ⁷
Ofatumumab	Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in Fertig- pen	–	20 mg / Monat	16.933,52
Ozanimod	Zeposia® 0,92 mg Hartkapseln	0,92 mg ⁸	0,92 mg / Tag	22.353,72 ¹²
Ponesimod	Ponvory® 20 mg Filmtabletten	–	20 mg / Tag	22.995,39
Teriflunomid	Aubagio® 14 mg Filmtabletten	14 mg ⁸	14 mg / Tag	12.464,71 ¹²

Stand Lauertaxe: 01.12.2021

¹ nach GKV-Arzneimittelindex (14) ; ² Dosierung gemäß Fachinformation (FI); Initialdosen/Titrationsdosierungen sind den FI zu entnehmen; ³ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴ Kosten für Erhaltungstherapie; ⁵ Kosten für Begleittherapien wurden nicht berücksichtigt; ⁶ parenteral; ⁷ Kosten für Spritzen, Nadeln und Infusionsbesteck sind nicht enthalten; ⁸ oral; ⁹ Kostenberechnung für 150–200 mg/d; ¹⁰ für eine 70 bis < 80 kg schwere Person; ¹¹ parenteral i.m.; ¹² preisgünstiger Import; ¹³ parenteral s.c.; ¹⁴ Kosten für Nadeln sind nicht enthalten; ¹⁵ Kostenberechnung für eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m².

Hinweis: Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sowie der jeweiligen zugelassenen Indikation sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. Novartis Pharma: Fachinformation "Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen". Stand: Mai 2021.
2. European Medicines Agency (EMA): Public Statement: Arzerra: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). Amsterdam, 28. Februar 2019.
3. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM et al.: Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705-716.
4. He D, Zhang C, Zhao X et al.: Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 3: CD009882.
5. European Medicines Agency (EMA): Aubagio® – Teriflunomid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002514/WC500148684.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). EMA/529295/2013. London, 27. Juni 2013.
6. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C et al.: Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2020; 9: 1255-1274.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-050LG.html> (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). AWMF-Register-Nr. 030-050, Stand: 17. Februar 2021 (in Überarbeitung), gültig bis 17. Februar 2022.
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Common Drug Review – Drug Expert Review Committee – Final Recommendation Ofatumumab – Indication: Multiple sclerosis, relapsing-remitting: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SRO657%20Kesimpta%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20March%201%2C%202021_For%20posting.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). Ottawa, März 2021.

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: CADTH Common Drug Review – Clinical Review Report Ofatumumab – Indication: Multiple sclerosis, relapsing-remitting: <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sro657-kesimpta-clinical-review-report.pdf> (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). Ottawa, April 2021.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis - technology appraisal guidance: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699> (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). 19. Mai 2021.
11. Wiendl H, Gold R, Berger T et al.: [Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper)]. Nervenarzt 2021; 92: 773-801.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA et al.: Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020; 383: 546-557.
13. European Medicines Agency (EMA): Kesimpta – Ofatumumab: European Public Assessment Report (EPAR): https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 9. Dezember 2021). EMA/160608/2021; Amsterdam, 28. Januar 2021.
14. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Berlin: DIMDI, 2021.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Stand: 07.12.2021

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.