



(21187) KESIMPTA, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2021

1 Zulassung Swissmedic

KESIMPTA wurde von Swissmedic per 1. Februar 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

„KESIMPTA ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven, schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose (MS) indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Ofatumumab (KESIMPTA) ist eine sogenannte B-Zelltherapie, welche als subkutane Injektion verabreicht wird. B-Zellen spielen aufgrund der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, der Freisetzung von autoreaktiven Antikörpern und der Aktivierung von pathogenen T-Zellen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS). Die genauen Mechanismen, durch welche Ofatumumab bei RMS seine therapeutischen klinischen Wirkungen ausübt, sind nicht geklärt, aber es wird eine Immunmodulation durch eine Bindung an CD20-exprimierenden B-Zellen angenommen. Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (IgG1). Durch die Bindung von Ofatumumab an CD20 wird die Lyse von CD20-positiven B-Zellen induziert. Ocrelizumab ist derzeit der einzige für die Behandlung der MS zugelassene anti-CD20-Antikörper und wird als Infusion verabreicht.

Abkürzungen:

CIS: Klinisch isoliertes Syndrom, Clinically Isolated Syndrome

DMT: Disease Modifying Therapies, krankheitsmodifizierende Therapien

MRT: Magnetresonanztomographie

MS: Multiple Sklerose

PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie

PPMS: Primär progrediente Multiple Sklerose, Primary-Progressive MS

RMS: Schubförmig verlaufende Form der Multiple Sklerose, Relapsing MS

RRMS: Schubförmig-Remittierende Multiple Sklerose, Relapsing Remitting MS

SPMS: Sekundär progrediente Multiple Sklerose, Secondary-Progressive MS

Studie 1a und Studie 1b: ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II Studien (NCT02792218 und NCT02792231) – Hauser, Stephen L., et al. "Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine* 383.6 (2020): 546-557.

Design:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab wurde im Vergleich zu Teriflunomid in zwei zulassungsrelevanten randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen (385

Zentren in 37 Ländern) Phase-III-Studien mit identischem Design (ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II) bei erwachsenen Patienten untersucht, bei denen eine schubförmige MS (Relapsing MS; RMS) vorlag (Superiority-Design).

Intervention und Studienpopulation:

In beiden Studien wurden 927 (ASCLEPIOS I) resp. 955 (ASCLEPIOS II) Patienten mit RMS im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder:

- Ofatumumab, subkutane Injektionen mit 20 mg alle 4 Wochen, beginnend in Woche 4, nach initialer Verabreichung von drei wöchentlichen 20-mg-Dosen in den ersten 14 Tagen (an den Tagen 1, 7 und 14) oder
- Teriflunomid, Kapseln oral 14 mg einmal täglich

während bis zu 30 Monaten zu erhalten. Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten die Patienten ausserdem ein passendes Placebo, das der Behandlung im jeweils anderen Behandlungsarm entsprach (Double-Dummy-Design).

Die Behandlungsdauer war bei den einzelnen Patienten unterschiedlich und hing davon ab, wann die Kriterien für das Studienende erfüllt waren. Das Studienende wurde auf der Grundlage einer prospektiv geplanten Analyse der verblindeten Daten so gewählt, dass für den primären Endpunkt eine Power von 90% und für die 3- und 6-monatige bestätigte Verschlechterung der Behinderung eine Power von 90% und 80% erreicht wurde. Nach Studienende wurden die Patienten noch für einen minimalen Zeitraum von 9 Monaten beobachtet oder in eine unverblindete Verlängerungsstudie überführt, die eine Weiterbehandlung für maximal 5 Jahre ermöglicht.

Folgende Einschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Alter von 18 bis 55 Jahren.
- ✓ Diagnose MS mit schubförmigem Verlauf (RRMS [Schubförmig-Remittierende Multiple Sklerose] oder SPMS mit Krankheitsaktivität [Sekundär progrediente Multiple Sklerose]).
- ✓ Wert für den MS-bedingten Behinderungsstatus von 0 bis 5.5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS¹) beim Screening.
- ✓ Mindestens ein Schub im Jahr vor Studienbeginn oder mindestens zwei Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn oder ein positiver MRT-Befund mit Gadolinium anreichernden Läsionen im Jahr vor Studienbeginn.
- ✓ Stabiler neurologischer Zustand ein Monat vor Randomisation.

Hauptausschlusskriterien:

- PPMS [Primär progrediente MS] oder SPMS ohne Krankheitsaktivität.
- Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren bei Patienten mit EDSS ≤ 2.
- Patienten mit anderer aktiver chronischer Erkrankung des Immunsystems als MS.
- Patienten mit Risiko für die Entwicklung oder Reaktivierung von Hepatitis.
- Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder mit neurologischen Befunden, welche auf Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hindeuten.

Die Demografie und die Ausgangsmerkmale waren in den Behandlungsarmen und bei beiden Studien ausgewogen; Das mittlere Alter betrug 38 Jahre, die mittlere Krankheitsdauer seit dem Auftreten des ersten Symptoms lag bei 8.2 Jahren und der mittlere EDSS-Wert bei 2.9; bei 40 % fanden sich Gadolinium- (Gd)-anreichernde T1-Läsionen im Baseline-MRT; die jährliche Schubrate vor Studieneinschluss betrug 1.2. 40 % der Patienten waren zuvor nicht mit einer

¹ Die Expanded Disability Status Scale (EDSS; Grade 0 bis 10; höhere Werte entsprechen grösserer Behinderung) ist ein Skalensystem zur systematischen Erfassung der Behinderung von neurologischen Patienten, die an MS leiden (bspw. Grad 0 = keine Symptome; Grad 5.5 = Patient ist gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen; Grad 9.5 = Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren; Grad 10 = Tod infolge MS).

krankheitsmodifizierenden Therapie (disease-modifying therapy, DMT) behandelt worden. Patienten, die zuvor mit einer DMT behandelt wurden, mussten vordefinierte Zeitfenster für das Absetzen erfüllen («wash-out period»; bspw. Teriflunomid – 3.5 Monate; Ocrelizumab – 2 Jahre); ausgeschlossen waren Patienten mit einer vorgängigen Therapie mit Alemtuzumab oder Ofatumumab oder falls eine vorgängige Therapie mit Teriflunomid aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Sicherheitsproblemen abgesetzt werden musste. Die am häufigsten eingesetzten DMT waren Interferon beta mit 41% und Glatirameracetat mit 26%. Rund 94% der Studienteilnehmer waren von RRMS betroffen.

Über beide Studien hinweg betrug die mittlere Behandlungsdauer 85 Wochen, wobei 33.0 % der Patienten in der Ofatumumab-Gruppe, verglichen mit 23.2 % der Patienten in der Teriflunomid-Gruppe, länger als 96 Wochen behandelt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1.6 Jahre.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beider Studien war die jährliche Rate der bestätigten Schübe (annualized relapse rate, ARR). Ein bestätigter Schub wurde als Schub mit einer klinisch relevanten Veränderung beim EDSS-Wert definiert (Erhöhung von mindestens 0.5 Punkte auf dem EDSS-Score, bewertet durch unabhängigen EDSS-Rater). In ASCLEPIOS I / ASCLEPIOS II trat unter Ofatumumab bei 90/95 von 454/469 ausgewerteten Patienten ein Schub (Relapse) auf; unter Teriflunomid traf dies bei 177/198 von 452/469 ausgewerteten Patienten zu (ARR unter Ofatumumab 0.11 resp. 0.10; ARR unter Teriflunomid 0.22 resp. 0.25). Differenz ASCLEPIOS I: - 0.11 (95%KI: - 0.16 bis - 0.06; $p < 0.001$). Differenz ASCLEPIOS II: - 0.15 (95%KI: - 0.20 bis - 0.09; $p < 0.001$). In beiden Studien zeigte Ofatumumab im Vergleich mit Teriflunomid eine signifikante Verringerung der jährlichen Schubrate von 50.5 % (Rate ratio 0.49 [95%KI: 0.37 bis 0.65]) bzw. 58.5 % (Rate ratio 0.42 [95%KI: 0.31 bis 0.56]) (beide $p < 0.001$).

Sekundäre Endpunkte:

Behinderung bezogene Endpunkte:

Die wichtigsten auf die Behinderung bezogenen sekundären Endpunkte wurden in einer vorab festgelegten Meta-Analyse der kombinierten Daten aus den Studien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II ausgewertet.

Ofatumumab reduzierte das Risiko einer über 3 Monate und über 6 Monate anhaltenden bestätigten Behinderungsverschlechterung² signifikant im Vergleich mit Teriflunomid:

- Insgesamt hatten 10.9% der Patienten im Ofatumumab-Arm eine über 3 Monate anhaltende bestätigte Verschlimmerung der Behinderung, im Vergleich zu 15.0% der Patienten im Teriflunomid-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 34.4% (HR 0.66; 95% KI: 0.50 bis 0.86; $p = 0.002$).
- Insgesamt hatten 8.1% der Patienten im Ofatumumab-Arm eine über 6 Monate anhaltende bestätigte Verschlimmerung der Behinderung, im Vergleich zu 12.0% der Patienten im Teriflunomid-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Risikoreduktion um 32.5% (HR 0.68; 95% KI: 0.50 bis 0.92; $p = 0.012$)

Weiter wurden Patienten erfasst, mit einer über 6 Monate anhaltenden bestätigten

Behinderungsverbesserung³ Insgesamt hatten 11.0% der Patienten im Ofatumumab-Arm eine über 6 Monate anhaltende bestätigte Verbesserung der Behinderung, im Vergleich zu 8.1% der Patienten im Teriflunomid-Arm. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant (HR 1.35; 95% KI: 0.95 bis 1.92; $p = 0.09$).

² Kaplan-Meier in Monat 24. Definiert als eine Zunahme um mindestens 1 Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zur Baseline, die über 3 Monate oder 6 Monate hinweg bestehen bleibt (Zunahme um 0.5-Punkte bei Patienten mit einem EDSS-Wert zur Baseline von 5.5 oder mehr und Zunahme um 1.5-Punkte bei Patienten mit einem Baseline-EDSS-Wert von 0).

³ Kaplan-Meier in Monat 24. Definiert als eine Abnahme um mindestens 1 Punkt gegenüber dem EDSS-Wert zur Baseline (von 2.0 bis 6.0), die über 6 Monate hinweg bestehen bleibt (Abnahme um 0.5-Punkte bei Patienten mit einem EDSS-Wert zur Baseline von 6.5 bis 9.0).

MRI bezogene Endpunkte:

Ofatumumab reduzierte die durchschnittliche Anzahl an Gadolinium (Gd)-anreichernden T1-Läsionen (gerade aktive Entzündungsherde) pro Scan signifikant im Vergleich mit Teriflunomid:

- ASCLEPIOS I: 0.01 unter Ofatumumab versus 0.45 unter Teriflunomid (97% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, $p < 0.001$).
- ASCLEPIOS II: 0.03 unter Ofatumumab versus 0.51 unter Teriflunomid (94% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, $p < 0.001$).

Ofatumumab reduzierte die durchschnittliche adjustierte annualisierte Rate der neuen oder vergrößernden T2-Läsionen im Vergleich mit Teriflunomid signifikant:

- ASCLEPIOS I: 0.72 unter Ofatumumab versus 4.00 unter Teriflunomid (82% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, $p < 0.001$).
- ASCLEPIOS II: 0.64 unter Ofatumumab versus 4.15 unter Teriflunomid (85% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, $p < 0.001$).

Die annualisierte Rate der Abnahme des Hirnvolumens (brain volume loss, BVL) unterschied sich in beiden Phase-III-Studien (ASCLEPIOS I und II) nicht signifikant unter Ofatumumab versus Teriflunomid.

Die Wirksamkeitsergebnisse waren in den beiden Phase-III-Studien (ASCLEPIOS I und II) vergleichbar; dies gilt auch für die exploratorischen Analysen von Untergruppen, die auf der Grundlage von Geschlecht, Alter, Körpergewicht, früherer MS-Therapie, des Ausgangswerts für die Anzahl der Schübe und des entsprechenden Werts während der Studie, des Ausgangswerts für die Krankheitsaktivität im MRT, des EDSS-Wert bei Baseline und der Diagnose einer RRMS bzw. SPMS definiert wurden. Langzeitwirksamkeits- und Langzeitsicherheitsdaten einer laufenden offenen Extensionsstudie (G2399) der beiden Studien 1a und 1b liegen noch nicht vor.

Studie 2: Bar-Or, Amit, et al. "Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study." *Neurology* 90.20 (2018): e1805-e1814. (NCT01457924)

Bei der Studie 2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie mit Parallelgruppen, welche die MRI-Wirksamkeit und Verträglichkeit von subkutanem Ofatumumab über sechs Monate bei Patienten mit RRMS untersuchte. 231 Patienten wurden insgesamt 2:1:1:1:2 randomisiert auf:

- Placebo (3 mg Ofatumumab in Woche 12; $n = 67$)
- Ofatumumab 3 mg alle 12 Wochen ($n = 34$)
- Ofatumumab 30 mg alle 12 Wochen ($n = 32$)
- Ofatumumab 60 mg alle 12 Wochen ($n = 34$)
- Ofatumumab 60 mg alle 4 Wochen ($n = 64$)

Keine der untersuchten Dosierungen entspricht der von Swissmedic zugelassenen Dosierung von Ofatumumab (Erhaltungstherapie 20 mg monatlich). Die Studie 2 wird aus diesem Grund nicht näher besprochen. Laut ZulassungsinhaberIn wurde basierend auf diesen Studiendaten die optimale Dosierung von Ofatumumab für die klinische Phase-III und kommerzielle Entwicklung auf 20 mg monatlich festgesetzt.

Studie 3: Bar-Or, A., et al. "Onset of B-cell Depletion with Subcutaneous Administration of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the APLIOS Bioequivalence Study." *Multiple Sclerosis Journal*. Vol. 26. No. 1_ Suppl.

Bei der Studie 3 handelt es sich um eine 12-wöchige, multizentrische, randomisierte, open label Phase-II-Studie mit Parallelgruppen zur Bestimmung der Bioäquivalenz von 20 mg Ofatumumab subkutan injiziert in Abdomen oder Oberschenkel per vorgefüllter Spritzen versus Autoinjektor in erwachsenen Patienten mit RMS. 284 Patienten wurden insgesamt 10:10:1:1 randomisiert auf:

- Autoinjektor in den Abdomen ($n=128$)
- Vorgefüllte Spritze in den Abdomen ($n=130$)
- Autoinjektor in den Oberschenkel ($n=13$)
- Vorgefüllte Spritze in den Oberschenkel ($n=13$)

Ofatumumab verabreicht per Autoinjektor in den Abdomen war bioäquivalent zu Ofatumumab verabreicht in den Abdomen über eine vorgefüllte Spritze in beiden Endpunkten (AUC_{tau} und C_{max}).

Das Verhältnis der geometrischen Mittel für Autoinjektor versus Spritze lag innerhalb der vordefinierten Grenzen von 0.8–1.25 für AUCtau (1.03) und Cmax (1.00). Die Pharmakokinetik Konzentration-Zeit Profile von Ofatumumab (Autoinjektor oder Spritze) von Abdomen und Oberschenkel waren ähnlich.

Sicherheit / Verträglichkeit

In den ASCLEPIOS I und II Studien wurde die Verträglichkeit von Ofatumumab bei Patienten untersucht, welche mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz erhalten hatten; insgesamt 927 Patienten der ASCLEPIOS I Studie (462 in der Teriflunomid-Gruppe, 465 in der Ofatumumab Gruppe) und 955 Patienten der ASCLEPIOS II Studie (474 in der Teriflunomid-Gruppe, 481 in der Ofatumumab-Gruppe).

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (Gepoolte Analyse der ASCLEPIOS I und II: 83.6 % unter Ofatumumab vs. 84.2 % unter Teriflunomid) und die UAW, die zum Absetzen des Arzneimittels führten (5.7 % vs. 5.2 %), waren in der Ofatumumab- und der Teriflunomid-Gruppe ähnlich.

Schwerwiegende UAW wurden bei 9.1% der Patienten unter Ofatumumab und bei 7.9% der Patienten unter Teriflunomid beobachtet. Ein Patient des Teriflunomid-Arms der ASCLEPIOS II Studie verstarb während der Nachbeobachtungszeit (Aortendissektion).

Infektionen:

Die Gesamthäufigkeit an Infektionen und schweren Infektionen war bei den mit Ofatumumab behandelten Patienten vergleichbar mit den mit Teriflunomid behandelten Patienten (51.6% vs. 52.7% und 2.5% vs. 1.8%).

Infektionen, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis (18% unter Ofatumumab vs. 16.7% Teriflunomid), Infektionen der oberen Atemwege (10.3% vs. 12.8%) und Harnwegsinfektionen (10.3% vs. 8.3%).

Injektionsbedingte Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle:

Es wurden bei 20.6 % bzw. 10.9 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten injektionsbedingte Reaktionen (systemisch) und Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal) angegeben. Bei zwei (0.2 %) der mit Ofatumumab behandelten MS-Patienten traten schwerwiegende injektionsbedingte Reaktionen auf. Es gab keine lebensbedrohlichen injektionsbedingten Reaktionen. Lokale Reaktionen am Verabreichungsort waren sehr häufig. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren alle leicht bis mässig ausgeprägt, und es handelte sich dabei nicht um schwerwiegende Ereignisse.

Medizinische Leitlinien

UptoDate: Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults;

Literature review current through: Nov 2020. This topic last updated: Dec 15, 2020.

“Summary and Recommendations:

- A number of immunomodulatory agents have important beneficial effects for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), mainly a decreased relapse rate and a slower accumulation of brain lesions on magnetic resonance imaging (MRI). These disease-modifying therapies (DMTs) for multiple sclerosis (MS) can be grouped by method of administration into infusion, oral, and injectable drugs.*
- The available evidence suggests that several infusion DMTs (natalizumab, ocrelizumab, and alemtuzumab), an injection DMT (ofatumumab) and an oral DMT (cladribine) have the highest efficacy, while oral fingolimod and oral dimethyl fumarate have an intermediate efficacy, and oral teriflunomide and the older injection DMTs (interferons and glatiramer) have the lowest efficacy.*
- Clinicians should assess patients with RRMS at presentation and periodically thereafter for features associated with a poor prognosis and higher risk of future relapse and severe disability. The most important factors predicting a worse clinical course and poor long-term outcome are the presence of highly active disease (eg, frequent relapses and new MRI lesions), extensive*

radiologic involvement of MS lesions (eg, multifocal lesions, high lesion number; and high T2 burden of disease), and/or poor relapse recovery.

- *A number of issues may narrow DMT options, including patient values and preferences and drug-specific factors. Women of childbearing potential may wish to avoid some or all DMTs with the potential for fetal harm.*
- *Using shared decision making, the patient, clinician, and care team should jointly consider the decision to start a DMT and select the best option, evaluating the evidence, benefits, risks, and burdens of the available DMTs.*
- *There is no uniform method for selecting initial DMT for patients with RRMS. Two broad treatment paradigms are advocated by different experts: starting with highly effective therapy or starting with low-risk therapy. In addition, some experts and patients prefer to start with oral therapy, which is intermediate for efficacy and risk.*
- *For patients with RRMS, we recommend DMT (Grade 1A). We typically start with one of the agents listed below:*
 - *Intravenous natalizumab*
 - *Intravenous ocrelizumab*
 - *Subcutaneous ofatumumab*
 - *Oral dimethyl fumarate, diroximel fumarate, or monomethyl fumarate*
 - *Oral fingolimod*
 - *Oral teriflunomide*
 - *Intramuscular recombinant human interferon beta-1a*
 - *Subcutaneous recombinant human interferon beta-1a*
 - *Subcutaneous pegylated recombinant human interferon beta-1a*
 - *Subcutaneous recombinant human interferon beta-1b*
 - *Subcutaneous glatiramer acetate*

In choosing among these and other available DMTs, clinicians should incorporate individual patient prognostic factors, values and preferences, and drug-related factors (adverse effect profile, cost, availability, and burden of administration), using a shared decision making to optimize choices for individual patients (algorithm 1). The following options are reasonable guides to selecting therapy:

- *For patients with highly active disease, and for patients who place a high value on efficacy and are relatively risk-tolerant, start with highly effective therapy using intravenous natalizumab or ocrelizumab.*
- *For patients with less active disease, and for patients who value convenience using a self-administered medication compared with medications requiring injections or infusions, start with oral dimethyl fumarate or oral fingolimod.*
- *For patients who place the highest value on safety and have less active disease, start with one of the beta interferons or glatiramer.*
- *The response to DMT can be monitored by clinical follow-up with careful attention to possible manifestations of MS disease activity including acute attacks (relapses), new or contrast-enhancing lesions on MRI, and, possibly, the onset or progression of sustained disability. “*

UptoDate: Treatment of secondary progressive multiple sclerosis in adults; Literature review current through: Nov 2020. This topic last updated: Nov 10, 2020.

“Summary and Recommendations:

- *Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) begins as relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) but over time enters a stage of steady deterioration in function, unrelated to acute attacks. The change from RRMS to SPMS is a gradual process rather than an abrupt transition. Although a clear consensus is lacking, one definition of SPMS requires that a patient with multiple sclerosis and a history of at least one clinical relapse (ie, RRMS) has a period of continuous disability progression of at least 6 to 12 months that is independent of clinical relapses.*
- *The MS subtypes are further modified by assessments of disease activity and disease progression. Disease activity is determined by clinical relapses or magnetic resonance imaging (MRI) evidence of contrast enhancing lesions and/or new or unequivocally enlarging T2 lesions.*

Disease progression is a measure of disability, and it is independently quantified from relapses; it is characteristic of primary progressive multiple sclerosis (PPMS) and SPMS.

- *For most patients who reach the stage of SPMS and have active disease, as determined by ongoing clinical relapses and/or new MS lesions on MRI, we suggest starting or continuing multiple sclerosis (MS) disease-modifying therapy (DMT) (**Grade 2C**). Therapeutic options for patients with active SPMS, at least in the United States, include all DMTs approved for relapsing forms of MS. Despite evidence that [siponimod](#) was modestly effective for reducing disability progression at six months in patients with SPMS, there is not a strong rationale for its exclusive use in SPMS, particularly when other DMTs may suppress relapses or lesions just as well. Therefore, some of our expert contributors treat active SPMS with an approach similar to how they treat RRMS. For patients with a relatively low level of active disease, continuing the same DMT used during the relapsing-remitting phase of MS is often the best option. Other experts do favor switching to siponimod for patients previously on a different DMT (eg, while being treated for RRMS). For patients with inactive disease (ie, no ongoing relapses or gadolinium-enhancing lesions on MRI of the brain and spinal cord) who have been nonambulatory for at least two years, it is reasonable to discuss stopping DMT.*
- *For patients with active SPMS who have a suboptimal response to DMT, as determined by evidence of ongoing disease activity with attacks (relapses) and/or the development of new MS lesions, switching to a different DMT is a reasonable option. However, the decision is based upon clinical experience and individual patient characteristics, as no randomized clinical trials have addressed this issue.”*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Ocrelizumab (OCREVUS) ist derzeit der einzige für die Behandlung der MS zugelassene anti-CD20-Antikörper und wird als Infusion verabreicht.

OPERA ist eine gepoolte Analyse aus den zwei parallel geführten Phase 3 Studien OPERA I und II mit identischem Design der Patienten mit RMS. Es sind randomisierte, doppelblinde Studien mit insgesamt 1'656 Patienten (OPERA I n=821, OPERA II n=835), einer Behandlungsdauer von 96 Wochen und dem aktiven Komparator REBIF. Die Mehrheit der Patienten (73%) war unbehandelt. Die restlichen Patienten (27%) hatten eine Vortherapie mit Interferonen (20%) oder COPAXONE (9-10%, Glatirameracetat), nur einzelne Patienten mit TYSABRI (Natalizumab), GILENYA (Fingolimod) oder TECFIDERA (Dimethylfumarat). Die Mehrheit der Patienten (59%) hatten 0 T₁ Läsionen, 15% hatten 1 und 14% hatten >4 T₁ Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT). Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR) nach 96 Wochen. In OPERA I resp. OPERA II wurde ein ARR von 0.156 unter Ocrelizumab vs. 0.292 unter Interferon beta-1 a erreicht (p<0.001) resp. 0.155 unter Ocrelizumab vs. 0.290 unter Interferon beta-1 a (p<0.001). Unter Ocrelizumab hatten signifikant weniger Patienten eine bestätigte Behinderungsprogression nach 12 resp. 24 Wochen (9.8% vs. 15.2%, p=0.0006 resp. 7.6% vs. 12.0%, p=0.0025). Das Verhältnis der Patienten ohne messbare Krankheitsaktivität (NEDA) war nach der gesamten 96-wöchigen Behandlung signifikant höher unter Ocrelizumab: 48% vs. 29% (p<0.0001) in OPERA I und 48% vs. 25% (p<0.0001) in OPERA II.

Studie 1a und Studie 1b: ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II Studien (NCT02792218 und NCT02792231) – Hauser, Stephen L., et al. "Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis." *New England Journal of Medicine* 383.6 (2020): 546-557.

“The results of these trials do not permit any inferences to be made about the efficacy of ofatumumab as compared with other drugs for multiple sclerosis that are considered to be more potent than Teriflunomid.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (IgG1). Durch die Bindung von Ofatumumab an CD20 wird die Lyse von CD20-positiven B-Zellen induziert. Ofatumumab wurde im August 2020 von der FDA zur Behandlung von Erwachsenen mit Schubförmig verlaufender Form der Multiple Sklerose (RMS) zugelassen, einschliesslich klinisch isoliertem Syndrom (CIS), Schubförmig-Remittierende MS (RRMS) und Sekundär progrediente MS (SPMS).

Laut Rücksprache mit Experten basiert die Definition der RMS in der Schweiz grösstenteils auf den Ausführungen der EMA (Guideline on Clinical Investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis; 15. September 2005): «The term “relapsing MS (RMS)” applies to those affected patients either with a RRMS or SPMS with superimposed relapses. Patients with relapsing MS, in spite of suffering from different MS forms, constitute a common target for current treatment options. There are no clear criteria that mark the transition from RRMS to SPMS. [...]». Entsprechend wird das klinisch isolierte Syndrom (CIS) in der Schweiz grundsätzlich separat von einer RMS (RRMS und SPMS) betrachtet und behandelt.

Die Wirksamkeit von Ofatumumab wurde in zwei kontrollierten Studien 1a und 1b (ASCLEPIOS I und II) mit identischem Design untersucht, an denen insgesamt über 1'800 Erwachsene mit RMS (ca. 94% RRMS und ca. 6% SPMS) teilnahmen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 bis zu 30 Monate lang einer Behandlung mit subkutanem Ofatumumab und oralem Placebo oder oralem Teriflunomid und subkutanem Placebo zugeordnet:

- In beiden Studien zeigte Ofatumumab im Vergleich mit Teriflunomid bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1.6 Jahren eine signifikante Verringerung der jährlichen Schubrate von 50.5 % (Rate ratio 0.49 [95%KI: 0.37 bis 0.65]) bzw. 58.5 % (Rate ratio 0.42 [95%KI: 0.31 bis 0.56]) (beide $p < 0.001$).
- In gepoolten Daten aus den beiden Studien reduzierte Ofatumumab das Risiko einer über 3 Monate und über 6 Monate anhaltenden bestätigten Behinderungsverschlechterung signifikant im Vergleich mit Teriflunomid.
- Für Patienten mit einer über 6 Monate anhaltenden bestätigten Behinderungsverbesserung konnten hingegen kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden.
- In beiden Studien reduzierte Ofatumumab die mittlere Anzahl von Gadolinium-verstärkenden Läsionen pro T1-gewichteter Magnetresonanztomographie (MRT) und die annualisierte Rate neuer oder vergrößerter Läsionen bei T2-gewichteter MRT.

Die häufigsten UAW, die bei Ofatumumab beobachtet werden, sind Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, injektionsbedingte Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Das Risiko für wiederkehrende Infektionen oder opportunistische Infektionen scheint erhöht zu sein.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Jede Packung KESIMPTA enthält 1 Fertigpen mit 20 mg Ofatumumab in 0.4 ml Lösung zur subkutanen Injektion (50 mg/ml). Die Behandlung wird nach einer initialen Aufтитrierungsphase (je 1x 20 mg in Woche 0, 1 und 2) monatlich gegeben (beginnend in Woche 4). Im ersten Behandlungsjahr werden somit 15 Injektionen benötigt und danach 12 Injektionen jährlich. Die erste Injektion von KESIMPTA sollte unter Anleitung einer entsprechend ausgebildeten medizinischen Fachkraft durchgeführt werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment Report KESIMPTA; 28. Januar 2021:

“3.7. Benefit-risk assessment and discussion.

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects:

Ofatumumab significantly decreased the risk of relapses in active RMS patients. The risk reduction was considerable and thus considered clinically relevant. The ARR was less than half that of the active comparator teriflunomide. The effect on relapses translated into a reduction in risk of worsening of disability (6mCDW). The analyses presented showed that time to first 6mCDW was delayed to a clinically meaningful extent. All in all, the favourable effects of ofatumumab on active RMS patients are well-documented. In line with the safety profile described for anti-CD20 mAbs, the main safety issues with ofatumumab are the risk of injection related reactions, infections, decreased ability to mount an

immune response to live or attenuated vaccines, coupled with the potential for infection following the administration of live vaccines, and decreased immunoglobulin levels. These concerns are serious but manageable provided that the product information provides relevant information to the prescriber/patient about the contraindications and precautions necessary to minimize risk.”

“3.7.2. Balance of benefits and risks

A clinically relevant effect on relapses has been demonstrated in a study population consisting of mainly RRMS patients and a smaller number of SPMS with relapses. However, this DMT intends to modify inflammatory activity in MS and it is considered that relapses in RRMS and SPMS have the same underlying inflammatory pathophysiology and therefore efficacy on relapses in RRMS patients may be extrapolated to efficacy on relapses in SPMS. Extrapolation of the effect on disability will not be considered appropriate as pathophysiology is different. In this regard, the point estimate for disability related endpoints in SPMS group showed a similar pattern to RRMS group, however too broad confidence intervals extended beyond 1. [...]

The balance of benefits and risks is considered positive in adult patients with RMS fulfilling the activity specifier.”

“4. Recommendations - Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Kesimpta is favourable in the following indication: Kesimpta is indicated for the treatment of adult patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) with active disease defined by clinical or imaging features.”

Beurteilung ausländischer Institute

NICE (April 2021): Final appraisal document; Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis

“Ofatumumab is recommended as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with active disease defined by clinical or imaging features.”

“The clinical experts said that ofatumumab would be offered as a first-line therapy or after other treatments. The committee agreed that, because ofatumumab is an anti CD20 monoclonal antibody, it should be in a similar position in the treatment pathway to ocrelizumab. Ocrelizumab is also an anti CD20 monoclonal antibody recommended first line or after other treatments. [...]”

Medizinischer Bedarf

Für die Erstlinienbehandlung der RMS gibt es eine grosse Produktpalette. Nach wie vor besteht jedoch ein medizinischer Bedarf an neuen MS-Therapeutika, die die Behinderungsprogression verlangsamen oder aufhalten können.

Zusammenfassung und Beurteilung der Zweckmässigkeit

Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (IgG1) und wird in der Erhaltungstherapie 1x monatlich subkutan verabreicht. Mit Ocrelizumab (OCREVUS) ist in der Schweiz bereits ein für die Behandlung der MS zugelassener anti-CD20-Antikörper zugelassen. Ocrelizumab wird in der Erhaltungstherapie alle 6 Monate als Infusion verabreicht. Nebst der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven schubförmigen Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS) wurde OCREVUS auch bei primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS) zugelassen. Erfahrungen in der Langzeittherapie sind sowohl für Ofatumumab als auch für Ocrelizumab derzeit eingeschränkt. Für Ofatumumab resp. Ocrelizumab liegen derzeit lediglich direkte Vergleichsdaten versus Teriflunomid resp. Interferone vor, welche als eher schwach wirksame Therapiealternativen gelten (vgl. UpToDate). Der Stellenwert in der Therapie der MS von Ofatumumab kann aufgrund der noch fehlenden Einordnung durch einige wichtige ausländische Institutionen und Guidelines noch nicht abschliessend festgelegt werden. Das BAG erachtet Ofatumumab in der Indikation der RRMS und SPMS als eine weitere mögliche Therapiealternative für Patienten, die für eine Antikörper-Therapie mit B-Zell-Depletion in Frage kommen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für KESIMPTA:

Wirkstoff	Arzneimittel	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierungsschema Initialdosierung/Auftreibungen	Dosierungsschema zur Erhaltungsdosis	Anzahl Applikationen während 5 Jahre	Anzahl Packungen während 5 Jahren	Kosten für 5 Jahre einzelne Dosisstärke [Fr.]	TOTAL 5 JTK [Fr.]		
Interferone:											
Interferonum beta-1a ADNr	AVONEX	Fertigspritze oder Fertigpen Inj. Lös. 30mcg, 4 Stk.	T029.94	z.B. wöchentliche Erhöhung der Dosis um ein Viertel, volle Dosis (30 µg/Woche) wird in der vierten Woche erreicht.	30mcg 1x pro Woche	260	65	66'946.10	66'946.10		
Interferonum beta-1a ADNr	REBIF	RebiDose Start, Inj Lös 6x8.8mcg, 6x22mcg, Fertigpen 12 Stk	788.83	20% der Gesamtdosis während der beiden ersten Wochen (d.h. 8.8 µg pro Injektion 3x/Woche). 50% der Gesamtdosis während der dritten und der vierten Woche (d.h. 22 µg pro Injektion 3x/Woche). Volle Dosis ab der 5. Woche (d.h. 44 µg pro Injektion)	44mcg 3x pro Woche		1	849.90			
		Startpackung, Inj Lös 6x8.8mcg, 6x22mcg, Fertigspr 12 Stk	310.96						12		
		Fertigpen Inj. Lös. 44mcg, 12 Stk.	T108.88						768	64	70'968.32
		Fertigspritze Inj. Lös. 44mcg, 12 Stk.	T100.88						768	64	70'456.32
		Multidose Inj. Lös. 132mcg, Patronen 4 Stk.	T100.88						768	64	70'456.32
Durchschnitt REBIF Erhaltungsdosierung								70'626.99	71'476.88		
Peginterferonum beta-1a	PLEGRIDY	63mcg/0.5ml+94mcg/0.5ml, Inj Lös Fertigpen, 2 Stk.	T034.37	Dosis 1 (Tag 0) 63 µg, Dosis 2 (Tag 14) 94 µg, Dosis 3 (Tag 28) die volle Dosis von 125 µg; anschliessend mit der vollen Dosis (125 µg) alle 2 Wochen fortsetzen.	125mcg alle 2 Wochen	2	1	T034.37			
		Fertigpen Inj. Lös. 125mcg, 2 Stk.	T077.28					128	64	68'345.92	69'980.29
TQV-Niveau									69'467.76		
Ofatumumab	KESIMPTA	Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml	T102.66	Initiale Gabe von 20 mg in den Wochen 0, 1 und 2 (Tage 1, 7 und 14), gefolgt von anschliessenden monatlichen Gaben, beginnend in Woche 4. (15 Injektionen im 1. Jahr)	20mg 1x monatlich (12 Injektionen pro Jahr)		63	69'467.76	69'467.76		

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 4. Mai 2021 für KESIMPTA, 20 mg Injektionslösung in einem Fertigpen zu 0.4 ml, Preisen aus 2 Referenzländern (A, UK). Für alle Referenzländer liegen Länderbestätigungen vor und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK und Fr. 0.1021/SEK. Daraus resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml.	1'428.24

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Fertigpen zu 0.4 ml, Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg	Fr.1'265.45	Fr. 1'449.40

- mit einer Limitierung:
„Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiven, schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose (MS).“,
- mit folgenden Auflagen:
- Erneute Überprüfung der Wirtschaftlichkeit von KESIMPTA 18 Monate nach SL-Aufnahme anhand des APV und TQV. Hierzu ist dem BAG rechtzeitig ein Formular Anhang 4, sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen.
- Rechtzeitig vor Ablauf der Befristung muss die ZulassungsinhaberIn dem BAG ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von KESIMPTA ab dem 1. Juni 2024 einreichen.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Mai 2024.