



(21187) KESIMPTA, Novartis Pharma Schweiz AG

Aufnahme nach Befristung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2024

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:

Krankheitsbild

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine degenerative, fortschreitende und entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei welcher die Myelinscheiden der Nervenzellen angegriffen und die Nerven geschädigt werden. Zu den möglichen Beschwerden gehören unter anderem Sehstörungen, Lähmungen, Schmerzen, Muskelspasmen und Parästhesien. Die Erkrankung verläuft häufig in wiederkehrenden Schüben mit symptomfreien Phasen, kann aber auch kontinuierlich fortschreiten. Es wird grundsätzlich zwischen folgenden Verlaufsformen der MS unterschieden:

- **Primär progrediente MS (PPMS; Primary-Progressive MS):**
Langsam kontinuierlich fortschreitenden Verlauf; von Beginn an Behinderungsprogression; keine Schübe. Rund 15 % der Patienten entwickeln eine PPMS.
- **Schubförmig verlaufende Form der MS (RMS; Relapsing MS):**
 - **Klinisch isoliertes Syndrom (CIS; Clinically Isolated Syndrome):**
Mutmasslich erste klinische Manifestation einer MS; charakterisiert durch einen Schub mit einem neurologischen Defizit, das mit einer MS vereinbar ist, die Diagnose einer MS aber noch nicht gestellt werden kann.
 - **Schubförmig-remittierende MS (RRMS; Relapsing-Remitting MS):**
Häufigste Verlaufsform; charakterisiert durch Schübe mit kompletten oder auch inkompletten Remissionen der Symptome. Die RRMS wird weiter unterschieden in eine schubförmig-remittierende Verlaufsform, eine aktive schubförmig-remittierende Verlaufsform und in eine hoch-aktive schubförmig remittierende Verlaufsform. Rund 85 % aller MS Patienten leiden an einer RRMS.
- **Sekundär progrediente MS (SPMS; Secondary-Progressive MS):**
Entwickelt sich aus einer RRMS; charakterisiert durch Behinderungsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe.

Schubförmige MS versus sekundär progrediente MS

Laut Rücksprache mit Experten im Rahmen des Aufnahmeverfahrens im Jahr 2021 basiert die Definition der 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.

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

Standard of Care

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose (MS) sind neben KESIMPTA folgende Arzneimittel zugelassen und in der SL aufgeführt:

	Arzneimittel
schubförmig	Avonex (Interferon-β-1a), Rebif (Interferon-β-1a), Plegridy (Peg-Interferon-β-1a), Copaxone (Glatiramer-acetat), Ocrevus (Ocrelizumab)
schubförmig-remittierend	Betaferon (Interferon-β-1b), Aubagio (Teriflunomid), Gilenya (Fingolimod), Tecfidera (Dimethyl-fumarat), Zeposia (Ozanimodum)
hochaktiv schubförmig	Tysabri (Natalizumab), Novantron (Mitoxantron), Mavenclad (Cladribin), Lemtrada (Alemtuzumab)

Wirkmechanismus Ofatumumab

Der Wirkstoff Ofatumumab bindet als vollständig humaner monoklonaler Antikörper an das Oberflächen-Antigen CD20, das auf gewissen B-Zellen exprimiert wird. Durch die Bindung wird eine Lyse dieser B-Zellen induziert. Die damit einhergehende Immunmodulation hat eine Herabsetzung der entzündlichen Aktivität zur Folge. Die genauen Mechanismen, über die therapeutische klinische Wirkungen entstehen, sind nicht bekannt.

Neben Ofatumumab ist auch der Wirkstoff Ocrelizumab (OCREVUS) als CD20-Antikörper zur Behandlung bei Multipler Sklerose (MS) in der Schweiz zugelassen. Ein weiterer CD20-Antikörper (Ublituximab, BRIUMVI) zur Anwendung bei MS ist im Mai 2023 von der EMA zugelassen worden. Der Einsatz von CD20-Antikörpern bei MS wird als B-Zell-Therapie bezeichnet.

Studienlage

Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten lagen bereits vor drei Jahren aus zwei doppelblinden Phase-III-Studien, ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II, vor. In diesen beiden parallelen Studien wurde Ofatumumab mit Teriflunomid, einer MS-Erstlinientherapie, über einen Zeitraum von 30 Monaten verglichen (Studie 1a und 1b).

Neu liegen Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab aus einer offenen Verlängerungsstudie vor, in die unter anderem Patienten aus den Studien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II eingeschlossen wurden (Studie 4). Die 4-Jahresdaten liegen in einer Publikation mit Peer Review, die 5-Jahresdaten in Form einer Konferenzpräsentation vor.

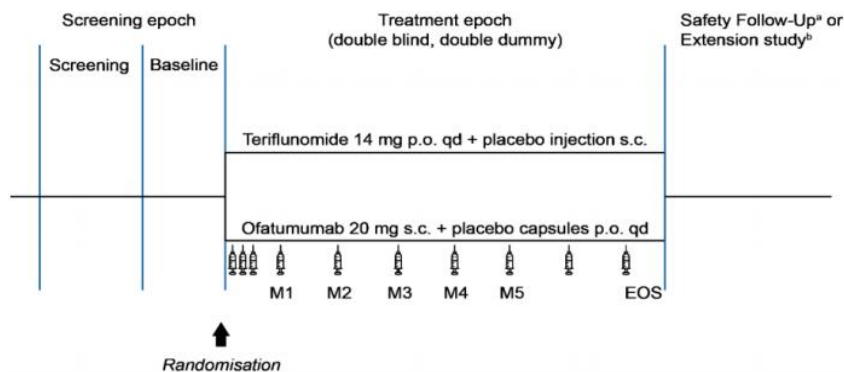
Eine offene Studie, in der die Wirksamkeit von Ofatumumab mit weiteren Arzneimitteltherapien der ersten Linie verglichen wird, ist am Laufen (Studie 5).

Studien 1a und 1b – ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II Studien – Hauser SL et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. New England Journal of Medicine 383.6 (2020): 546-557 (NCT02792218/COMB157G2301 und NCT02792231/COMB157G2302)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ofatumumab wurde im Vergleich zu Teriflunomid in den zwei 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).

In der Studie ASCLEPIOS I wurden 927 Patienten und in der Studie ASCLEPIOS II 955 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 (2.5 Jahre) zu erhalten. Zur Gewährleistung der Verblindung erhielten die Patienten ausserdem ein passendes Placebo, das der Behandlung im jeweils anderen Behandlungsarm entsprach (Double-Dummy-Design):



- a Safety Follow-Up schloss folgende Patienten ein: solche, welche die Behandlungsphase abgeschlossen hatten und nicht der Extensionsphase beigetreten sind; solche, welche die Studie vorzeitig abgebrochen hatten; und solche, welche weniger als 9 Monate Nachbeobachtung nach Therapieabbruch hatten.
- b Extensionsphase ist derzeit noch laufend und nicht Teil dieses Dossiers. Abkürzungen: EOS, Studienende (end of study); M, Monate; p.o., oral; qd, einmal täglich; s.c., subkutan

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.

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).

Hauptausschlusskriterien:

- PPMS [Primär progrediente MS] oder SPMS ohne Krankheitsaktivität.
- Krankheitsdauer von mehr als 10 Jahren bei Patienten mit EDSS \leq 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 Studienein-schluss betrug 1.2. 40% der Patienten waren zuvor nicht mit einer 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.

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 einen 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 $p < 0.001$).

Ergebnisse der Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II

Endpunkte	Studie G2301 (ASCLEPIOS I)		Studie G2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab 20 mg (N = 465)	Teriflunomid 14 mg (N = 462)	Ofatumumab 20 mg (N = 481)	Teriflunomid 14 mg (N = 474)
Endpunkte auf Basis von separaten Studien				
Jährliche Schubrate (ARR) (primärer Endpunkt) ¹	0,11	0,22	0,10	0,25
Reduzierung der Rate	50,5 % ($p < 0,001$)		58,5 % ($p < 0,001$)	
Mittlere Anzahl der Gd- anreichernden T1-Läsionen pro MRT-Aufnahme	0,0115	0,4523	0,0317	0,5141
Relative Reduzierung	97,5 % ($p < 0,001$)		93,8 % ($p < 0,001$)	
Anzahl der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen	0,72	4,00	0,64	4,15
Relative Reduzierung	82,0 % ($p < 0,001$)		84,5 % ($p < 0,001$)	

1: Bestätigte Schübe (begleitet von einer klinisch relevanten Veränderung beim EDSS-Wert).

(Quelle: Fachinformation Swissmedic)

Folgende Daten wurden im Rahmen von sekundären Endpunkten erhoben:

Behinderung bezogene Endpunkte (Siehe Abbildung 2):

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).

MRI bezogene Endpunkte (Siehe Tabelle 1):

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:

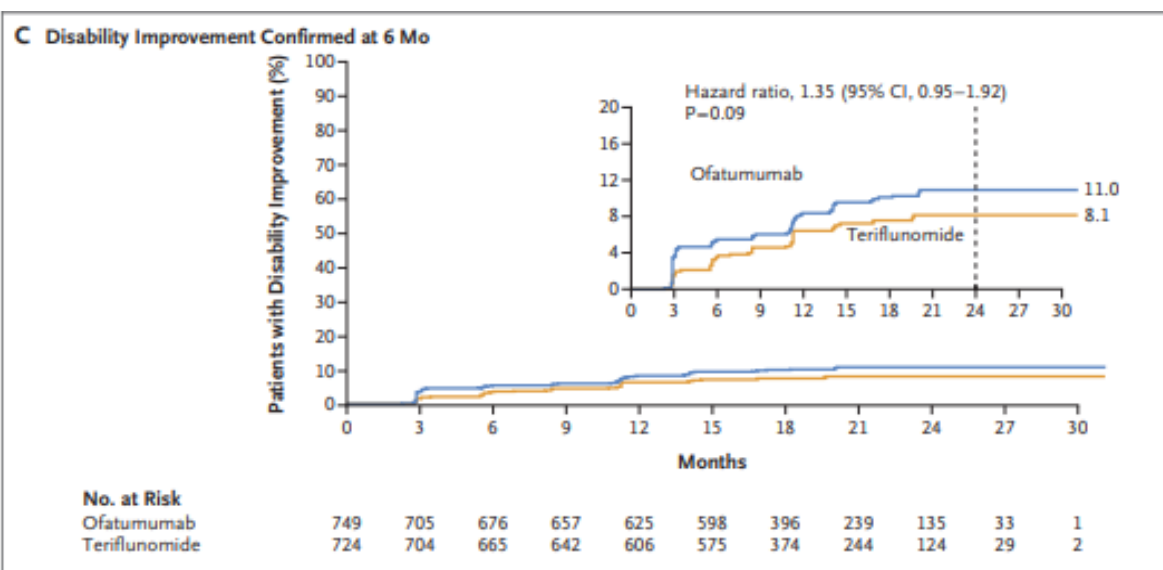
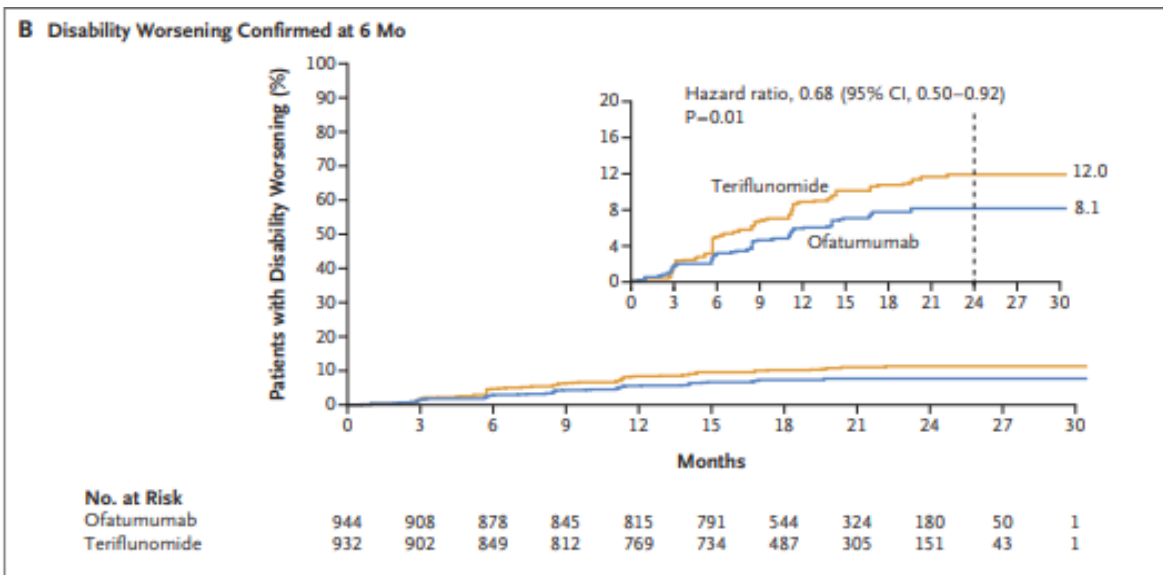
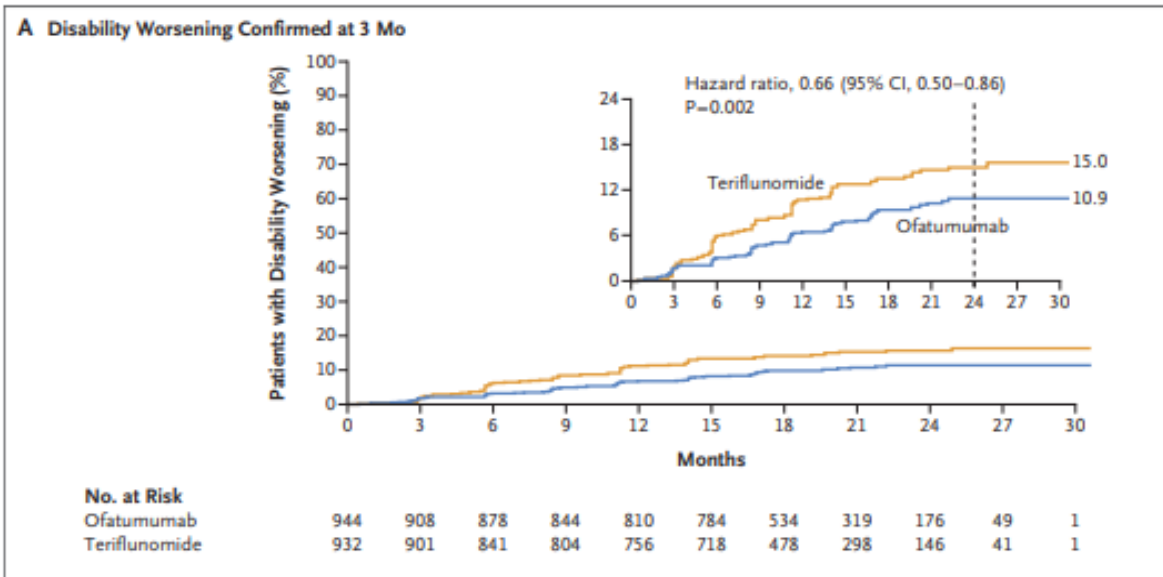
- ASCLEPIOS I: 0.72 unter Ofatumumab versus 4.00 unter Teriflunomid (82% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, p < 0.001).
- ASCLEPIOS II: 0.64 unter Ofatumumab versus 4.15 unter Teriflunomid (85% niedrigere Anzahl an Läsionen unter Ofatumumab, p < 0.001).

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.

Gepoolte Ergebnisse der Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II; Kaplan-Meier in Monat 24:

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).



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 A 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 im Vorbescheid von Swissmedic zuzulassenden Dosierung von Ofatumumab (Erhaltungstherapie 20 mg monatlich). Die Studie 2 wird aus diesem Grund nicht näher besprochen.

Laut ZulassungsinhaberIn wurde basierend auf einer Intrapolation dieser 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 das Abdomen (n=128)
- Vorgefüllte Spritze in das Abdomen (n=130)
- Autoinjektor in den Oberschenkel (n=13)
- Vorgefüllte Spritze in den Oberschenkel (n=13)

Primärer Endpunkt

Ofatumumab verabreicht per Autoinjektor in das Abdomen war bioäquivalent zu Ofatumumab verabreicht über eine vorgefüllte Spritze in das Abdomen in den 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 AUC_{tau} (1.03) und C_{max} (1.00).

Sekundäre Endpunkte

Die Pharmakokinetik Konzentration-Zeit Profile von Ofatumumab (Autoinjektor oder Spritze) von Abdomen und Oberschenkel waren ähnlich.

Studie 4, Langzeitdaten 4 Jahre – Hauser SL et al. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. Mult Scler. 2023 Oct;29(11-12):1452-1464 (NCT03650114)

In dieser offenen, einarmigen, multizentrischen Phase 3b Langzeitstudie werden die Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Ofatumumab bei Patienten mit RMS untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten aus den Studien ASCLEPIOS, APLIOS und APOLITOS wie folgt:

677 Patienten aus den Teriflunomid-Studienarmen der Studien ASCLEPIOS I und II

690 Patienten aus den Ofatumumab-Studienarmen der Studien ASCLEPIOS I und II

279 Patienten aus der Studie APLIOS

57 Patienten aus der Studie APOLITOS

Intervention: Ofatumumab 20 mg subkutan alle 4 Wochen.

In den Studien ASCLEPIOS I und II wurde über 30 Monate behandelt (core period). Unklar ist, ob alle Patienten ausser denjenigen aus den Teriflunomid-Studienarmen der Studien ASCLEPIOS I und II vor Eintritt in diese Langzeitstudie (open-label extension period), über 30 Monate mit Ofatumumab behandelt worden sind.

Im Rahmen einer Substudie erhielten die Patienten zudem nach mindestens 12 Wochen Ofatumumab eine Reihe von Impfstoffen verabreicht, um die Immunantwort gegen diese Impfstoffe zu prüfen:

- Tetanus toxoid (TT) containing vaccine (Td, Tdap)
- 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (13-PCV)
- 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (23-PPV)
- Seasonal Quadrivalent influenza vaccine
- Keyhole limpet hemocyanin (KLH) neo-antigen

Als relevanteste Endpunkte der Studie NCT03650114 sind auf www.clinicaltrials.gov unter primary outcome measures folgende Endpunkte aufgeführt: Anzahl Patienten mit unerwünschten Wirkungen, mit abnormalen Labor- und/oder Vitalwerten sowie mit abnormalen ECG-Resultaten und mit Ereignissen in Verbindung mit Suizidalität über 5 Jahre.

Unerwünschte Wirkungen

Adverse event	ASCLEPIOS I/II core period, ofatumumab group (N=946) ^a		Overall ofatumumab (N= 1969) ^b	
	n (%)	EAIR [95% CI]	n (%)	EAIR [95% CI]
Patients with at least one AE	791 (83.61)	188.55 [175.86–202.16]	1698 (86.23)	135.11 [128.83–141.69]
Patients with at least one SAE	86 (9.10)	5.39 [4.36–6.65]	242 (12.30)	4.96 [4.37–5.63]
AEs leading to ofatumumab discontinuation	54 (5.70)	0	128 (6.50)	0
Infections and infestations	488 (51.58)	51.14 [46.80–55.88]	1149 (58.35)	40.95 [38.65–43.39]
Serious infections	24 (2.54)	1.44 [0.97–2.15]	78 (4.01)	1.53 [1.23–1.91]
Injection-related systemic reactions	195 (20.61)	15.49 [13.46–17.83]	487 (24.73)	12.38 [11.33–13.53]
Injection site reactions	103 (10.88)	7.21 [5.94–8.74]	233 (11.83)	5.00 [4.40–5.68]
Malignancies	5 (0.53)	0.32 [0.13–0.77]	17 (0.86)	0.33 [0.20–0.53]
Deaths	0	0	6 ^c (0.30)	0

AE: adverse event; CI: confidence interval; EAIR: exposure adjusted incidence rate per 100 patient years; SAE: serious adverse event. Preferred terms are according to MedDRA version 24.1.

Data from the safety analysis set.

^aData are from the core period.

^bData from both the core and open-label extension periods.

^cCauses of death were: sudden death (n=1); suicide (n=1); COVID-19 and COVID-19 pneumonia (n=1); COVID-19 (n=1); intestinal metastasis (n=1); pneumonia and septic shock (n=1).

Jährliche Schubrate (Adjusted Annualized Relapse Rate, ARR)

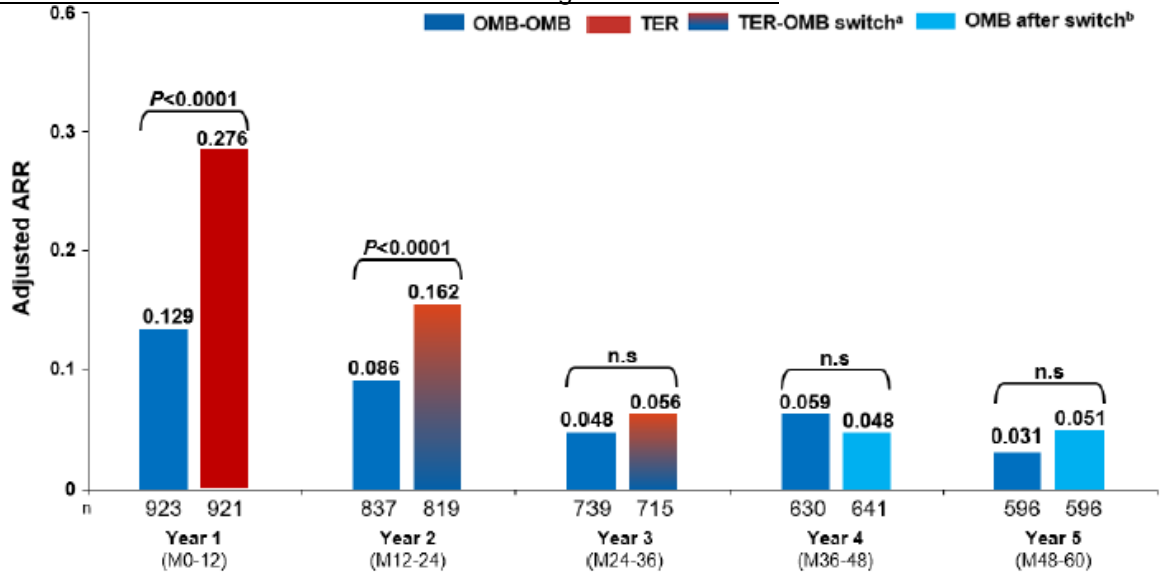
	20 mg Ofatumumab Adjusted ARR (95% KI)
ASCLEPIOS I nach 30 Monaten (core period)	0.11 (0.09, 0.14)
ASCLEPIOS II nach 30 Monaten (core period)	0.10 (0.08, 0.13)
ALITHIOS nach 4 Jahren open extension	0.05 (0.04, 0.07)

Studie 4, Langzeitdaten 5 Jahre – Kappos L et al. Five-Year Efficacy Outcomes of Ofatumumab in Relapsing MS Patients: Insights From ALITHIOS Open-label Extension Study. Poster Presentation at the European Academy of Neurology (EAN), July 1–4, 2023 (NCT03650114)

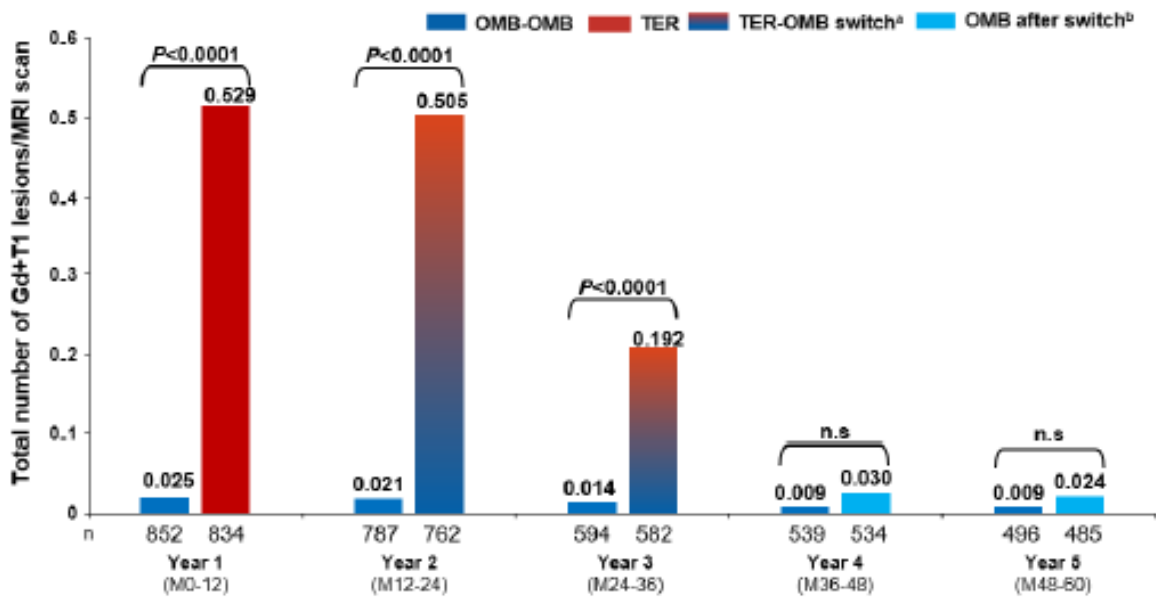
Design: wie Studie 4, Langzeitdaten 4 Jahre

In der Zeit bis zu 5 Jahren wurden folgende Daten erhoben:

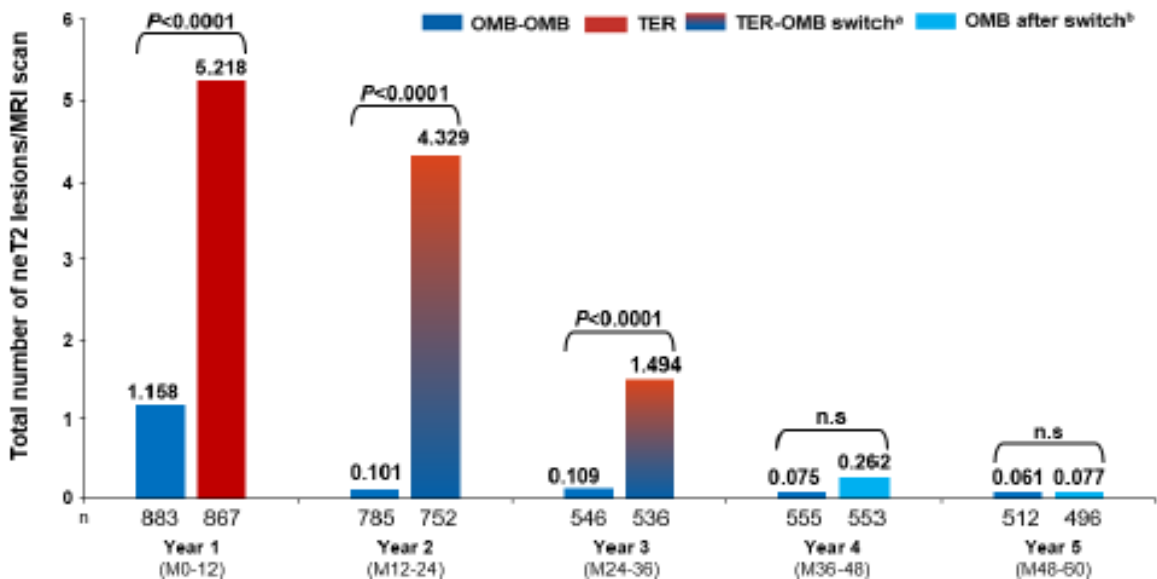
Jährliche Schubrate bis zu 5 Jahren Behandlung mit Ofatumumab



Mittlere Anzahl Gd-anreichernde T1-Läsionen pro MRT-Aufnahme bis zu 5 Jahren Behandlung mit Ofatumumab

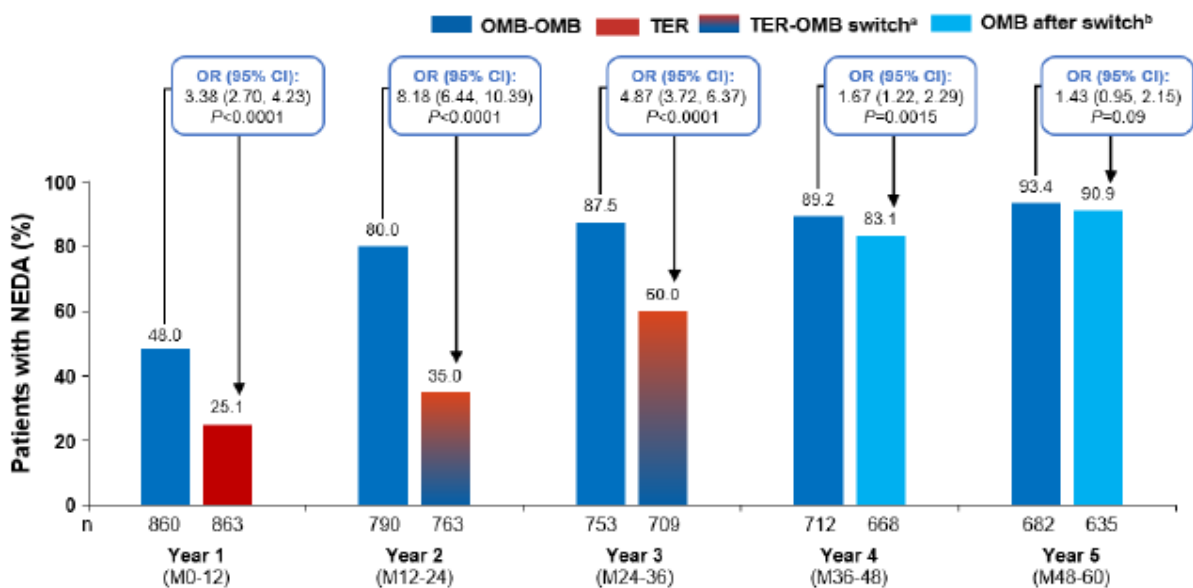


Anzahl der neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen bis zu 5 Jahren Behandlung mit Ofatumumab



NEDA-3 Status bis zu 5 Jahren Behandlung mit Ofatumumab

Der NEDA-3 Status beschreibt den Anteil an Patienten ohne Krankheitsaktivität bestehend aus Abwesenheit von Schüben, Abwesenheit der MRT-Aktivität und aus einer 6-monatigen bestätigten Ausweitung der Behinderung (No Evidence of Disease Activity, NEDA-3)



Studie 5 – Montalban X et al. Effectiveness and Tolerability of Ofatumumab Versus First-line DMTs in Early RMS Patients: Phase 3b STHENOS Study Design. European journal of neurology, 2021, 28(SUPPL 1), 357-358, Special Issue: Abstracts of the 7th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual 2021 (NCT04788615)

In dieser laufenden Studie wird die Wirksamkeit von Ofatumumab bei neu diagnostizierten MS-Patienten mit Disease Modifying Therapies (DMT) der 1. Linie verglichen.

Geplant ist der Einschluss von 236 RMS-Patienten in 50 Zentren in Frankreich, Italien, Spanien, Grossbritannien und Deutschland.

Gemäss www.clinicaltrials.gov handelt es sich bei den 1. Linien-DMT-Therapien um die folgenden:

1. Glatiramer acetate minimum dose 20mg or maximum dose 40mg twice a day or three times a week or
2. Interferon minimum dose 22µg or maximum dose of 0.25mg 3 times a week or once a week or Every second week depending on preparation or
3. Peg-Interferon beta-1a minimum dose of 63µg or maximum dose of 125µg every 2 weeks (14 days) or
4. Teriflunomide 14 mg once a day or

5. Dimethyl fumarate minimum dose of 120mg or maximum dose of 240mg twice a day
6. Diroximel fumarate minimum dose of 231mg or maximum dose of 462mg twice a day

Verglichen wird in Bezug auf den folgenden Endpunkt:

Anzahl Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsaktivität bestehend aus Abwesenheit eines klinisch bestätigten Rückfalls und einer Abwesenheit einer neuen MRT-Aktivität nach 3 Monaten und einer Abwesenheit einer bestätigten Ausweitung der Behinderung nach 3 Monaten (No Evidence of Disease Activity, NEDA-3).

Das Studienende wird auf www.clinicaltrials.gov mit September 2025 angegeben.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Fachinformation (Stand August 2023) enthält folgende allgemeine Bemerkungen zur Sicherheit: „Ungefähr 1500 Patienten mit RMS haben Ofatumumab in klinischen Studien erhalten. In den beiden Zulassungsstudien der Phase III wurden 1882 Patienten mit RMS randomisiert, 946 davon wurden über eine mediane Dauer von 85 Wochen mit Ofatumumab behandelt; 33 % der Patienten, die Ofatumumab erhielten, wurden über mehr als 96 Wochen behandelt (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) (83,6 % vs. 84,2 %) und die UE, die zum Absetzen des Medikaments führten (5,7 % vs. 5,2 %), waren in der Ofatumumab- und der Teriflunomid-Gruppe ähnlich.“

Sehr häufig sind gemäss Fachinformation (Stand August 2023) folgende unerwünschte Wirkungen:

- Infektion der oberen Atemwege (39%), Harnwegsinfektion (12%)
- Kopfschmerzen (13%)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal) (11%)
- Injektionsbedingte Reaktionen (systemisch) (21%)

Die Publikation mit Peer Review von Hauser SL et al aus dem Jahr 2023 (Studie 4 oben) enthält Sicherheitsdaten basierend auf einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren (siehe Studie 4 oben).

Medizinische Leitlinien

S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (Aktualisierung 2023)⁴

Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:

- **Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %):** Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatirameramide, Teriflunomid
- **Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %):** Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren²
- **Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1):** Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab³, Ublituximab), Natalizumab

Modifiziert 2023

⁴ Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 08.05.2024)

-
- ² Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod. Bzgl. Siponimod siehe *Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS A.3.2.6*
- ³ off-label

Empfehlung A28 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.⁸

Geprüft 2023

Anmerkung zum Off-label Use von Rituximab

Die Leitliniengruppe hat sich dafür entschieden, die CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab und Rituximab als eine gemeinsame Substanzklasse anzusehen und zu bewerten, auch wenn Rituximab für die Behandlung der MS nicht zugelassen ist – es sich also um einen sogenannten Off-label Use (OLU) handelt. Tragende Gründe für diese Einschätzung waren, dass die Entwicklung und die klinische Evaluation von Ocrelizumab klar auf den Vorbefunden der Phase II Studien mit Rituximab beruhen. Auch hinsichtlich der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften sind die beiden therapeutischen Antikörper „quasi identisch“, und große Kohortenstudien belegen die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie. Inzwischen liegt auch eine randomisierte Phase III Studie vor, die eine Überlegenheit von Rituximab über Dimethylfumarat nachweisen konnte (Svenningsson et al. 2022). Außerdem war es bis zur Zulassung und Markteinführung von Ocrelizumab gängige Praxis, MS-Betroffene mit Rituximab zu behandeln. Die Möglichkeit zu schaffen, die Therapie dieser Patientinnen und Patienten leitliniengerecht fortzusetzen, ohne ein nie gänzlich auszuschließendes Risiko eines Therapiewechsels in Kauf nehmen zu müssen, erschien der Leitliniengruppe als wesentlich. Inzwischen wurde Rituximab auch neben Glatirameracetat und Cladribin als die ersten drei Medikamente zur Behandlung der MS von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente (Essential Medicines List, EML) aufgenommen.

Gleichwohl sind bei einer Anwendung von Rituximab im Off-label Use Haftungsaspekte und die OLU-typischen besonderen Bedingungen der Erstattungsfähigkeit zu beachten. Eine Erstbehandlung mit Rituximab ist dabei nicht primär behandlungsfehlerhaft und das Haftungsrisiko klar umschrieben, stellt jedoch besondere Anforderungen an die schriftliche Aufklärung des oder der Behandelten (Walter et al. 2020).

Die Leitlinie empfiehlt nicht, Rituximab dem Ocrelizumab, Ofatumumab oder Ublituximab grundsätzlich vorzuziehen – hierfür gäbe es zurzeit keinerlei medizinische

Begründung. Bezüglich der Anwendung von Rituximab gemeint ist nur ein „Auch“, kein „Anstatt“ – und stets unter Bedingungen eines Off-label Use.

	CIS	RRMS	SPMS	PPMS
Injektions-therapien	Avonex® Betaferon® Rebif®	Avonex® Betaferon® Copaxone® Glatiramyl® Kesimpta® Plegridy® Rebif® Tysabri™	Betaferon®	
Orale Therapien		Aubagio® Fingolimod-Mepha® Gilenya® Mavenclad® Ponvory® Tecfidera® Vumerity™ Zeposia®	Mayzent®	
Infusions-therapien		Lemtrada® Ocrevus® Tysabri™	Novantron®	Ocrevus®

Abkürzungen

- CIS klinisch isoliertes Syndrom
RRMS schubförmig-remittierende Multiple Sklerose
(remittierende = zurückbildend)
SPMS sekundär progrediente Multiple Sklerose
PPMS primär progrediente Multiple Sklerose

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis - American Academy of Neurology 2018:

Ofatumumab wird nicht erwähnt.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

IQWiG 12.04.2023⁵

„Direkt vergleichende Studien zeigen Ergebnisse für die Wirkstoffe Ofatumumab und Ponesimod, jeweils im Vergleich mit Teriflunomid: Bei einer Behandlung mit Ofatumumab haben die Betroffenen weniger Krankheitsschübe pro Jahr und weniger Patientinnen und Patienten erleben überhaupt einen Schub. Außerdem mindert eine Ofatumumab-Therapie das Fortschreiten der Behinderung stärker als Teriflunomid. Insgesamt bilanzieren die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IQWiG einen Hinweis auf einen höheren Nutzen von Ofatumumab gegenüber Teriflunomid.“

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In beiden Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und ASCLEPIOS II zeigte KESIMPTA nach 2.5 Jahren Therapie im Vergleich mit Teriflunomid eine statistisch signifikante Verringerung der jährlichen Schubrate um 50.5% respektive um 58.5% (beide p<0.001). Auch in Bezug auf die bestätigte Behinderungsprogression nach drei Monaten, in Bezug auf die Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen

⁵ [Multiple Sklerose: Aktuelle Immunmodulatoren im Vergleich \(iqwig.de\)](https://www.iqwig.de/de/multiple-sklerose-aktuelle-immunmodulatoren-im-vergleich)

und in Bezug auf die Anzahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen fiel der Unterschied zwischen den Studienarmen nach 2.5 Jahren in beiden Studien statistisch signifikant und zu Gunsten von KESIMPTA aus.

Nominal betrug die jährliche Schubrate (adjusted annualized relapse rate, ARR) nach 2.5 Jahren in den beiden Studien 0.11 (95% KI 0.09, 0.14) respektive 0.10 (95% KI 0.08, 0.13). In der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS betrug die ARR zum Zeitpunkt 4 Jahre noch 0.05 (95% KI 0.04, 0.07). Die an einer Konferenz präsentierten Daten zum Zeitpunkt 5 Jahre weisen auf eine anhaltende Wirksamkeit hin.

Alle unerwünschten Wirkungen traten nach 4 Jahren bei einem höheren Anteil der Patienten auf als nach 2.5 Jahren. Todesfälle gab es während den ersten 2.5 Jahren Behandlung keine. Nach 4 Jahren gab es 6 Todesfälle. Die Gründe für die Todesfälle sind die folgenden: plötzlicher Tod, Suizid, Covid-19 mit Covid-Pneumonie, intestinale Metastasen, Covid-19, Pneumonie mit septischem Schock.

Eine offene Vergleichsstudie, in der Ofatumumab mit weiteren disease modifying therapies (DMT) der ersten Linie verglichen wird, ist am Laufen.

Das BAG sieht die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie als wichtige Ergänzung der bereits vorliegenden vergleichenden Wirksamkeitsdaten an. In der ASCLEPIOS-Studie wurde KESIMPTA mit Teriflunomid verglichen. Das BAG ist der Ansicht, dass weitere Vergleiche mit DMT der ersten Linie weitere Aufschlüsse der Wirksamkeit aufzeigend können. Aufgrund des Designs und der geringen Patientenanzahl der Studie, ist das BAG einverstanden, die Wirksamkeit ohne Berücksichtigung dieser zu erwartenden Wirksamkeitsdaten als unbefristet erfüllt zu erachten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Jede Packung KESIMPTA enthält 1 Fertigspritze oder 1 Fertigen mit 20 mg Ofatumumab in 0.4 ml Lösung zur subkutanen Injektion (50 mg/ml). Die Behandlung wird nach einer initialen Auftitrierungsphase (je 1x 20 mg in Woche 0, 1 und 2) monatlich eingesetzt. Im ersten Behandlungsjahr werden somit 14 Injektionen benötigt und danach 12 Injektionen jährlich. Die erste Injektion von KESIMPTA sollte unter Anleitung einer entsprechend ausgebildeten medizinischen Fachkraft durchgeführt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Zugelassen am 26. März 2021 mit folgender Indikation:

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.

Die Schlussfolgerung des benefit-risk assessment der EMA lautet: „*The overall B/R of KESIMPTA is positive.*”

FDA

Zugelassen am 20. August 2020 mit folgender Indikation:

KESIMPTA is a CD20-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA

Keine Beurteilung von KESIMPTA, da gemäss Auskunft der Zulassungsinhaberin keine Begutachtung im Rahmen des AMNOG-Prozesses erfolgt.

Das IQWiG hat die Daten zum Vergleich mit Teriflunomid kommentiert (siehe oben unter „Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln“)

NICE Guidance 19.05.2021

„Recommendation 1.1.“

Ofatumumab is recommended as an option for treating relapsing–remitting multiple sclerosis in adults with active disease defined by clinical or imaging features. This is only if the company provides ofatumumab according to the [commercial arrangement](#).

Clinical Evidence

The main evidence for the clinical effectiveness of ofatumumab compared with teriflunomide came from 2 trials, ASCLEPIOS I (n=927) and ASCLEPIOS II (n=955). These were phase 3 randomised controlled trials in adults with relapsing multiple sclerosis. The main purpose of these trials was to consider if patients who had ofatumumab had fewer relapses and slower disease progression compared with patients who had teriflunomide. Participants had had at least 1 relapse in the past year, 2 relapses in the last 2 years, or a positive gadolinium-enhancing MRI scan in the last year. Few patients in each trial were from the UK, but the clinical experts and ERG noted that there were no major concerns about the generalisability of the evidence. The committee accepted that the baseline characteristics of the patients in ASCLEPIOS I and II reflected people with relapsing–remitting multiple sclerosis having treatment in the NHS. It concluded that the results of the clinical trials were generalisable to NHS clinical practice.”

SMC Juli 2021

„Ofatumumab (KESIMPTA) was accepted for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), in patients with active disease (when patients have relapses or signs of active inflammation on scans). Ofatumumab offers another treatment option for patients and has the potential to reduce relapse rates, slow disease progression and improve quality of life. Offered as a monthly self-injection, this treatment option may minimise the treatment burden for many people with relapsing-remitting MS and reduces the need for regular hospital visits.“

NCPE Rapid Review 16.04.2021

„A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of ofatumumab compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.*

**This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods Act) 2013.“*

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations January 2022.

HAS 09.06.2021

„Le service médical rendu par KESIMPTA (ofatumumab) est important dans l'indication de l'AMM. Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab), la Commission de la Transparence considère que KESIMPTA (ofatumumab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.“

CADTH April 2021

Excerpt from the pharmacoeconomic report:

- In the CADTH base case, ARRs were based on disease duration rather than EDSS score; a treatment-waning effect was applied; all first, second, and third lines of therapy were included; improvement in EDSS score was removed; and effect estimates based on predefined CDP definitions were used.
- When compared to first-line therapies only, ofatumumab was extendedly dominated by ocrelizumab and glatiramer acetate — more QALYs would be generated at lower costs by a mix of ocrelizumab and glatiramer use. A 45.2% price reduction would make ofatumumab cost-effective at a threshold of \$50,000 per QALY.
- When compared to first-, second-, and third-line therapies, ofatumumab was dominated by alemtuzumab and cladribine. A 45.4% price reduction would make ofatumumab cost-effective at a threshold of \$50,000 per QALY.

Expertengutachten

Die ZulassungsinhaberIn hat bei der Einreichung des ersten Gesuches um Aufnahme von KESIMPTA in die SL ein Expertengutachten vorgelegt.

Medizinischer Bedarf

Der derzeitige therapeutische Ansatz bei der medikamentösen Behandlung umfasst die symptomatische Behandlung, die Behandlung von akuten Rückfällen (Schubbehandlung) und krankheitsmodifizierende Therapien (Disease Modifying Therapies; DMT). Die zur Verfügung stehenden Arzneimittel können MS nicht heilen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für KESIMPTA Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml:

Arzneimittel	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierungsschema Initialdosierung/Auftitrieren	Dosierungsschema zur Erhaltungsdosis	Anzahl Applikationen während 5 Jahre	Anzahl Packungen während 5 Jahren	Kosten für 5 Jahre einzelne Dosisstärke [Fr.]	TOTAL 5 JTK [Fr.]
AVONEX	Fertigspritze od. Fertigpen Inj Lös 30 µg, 4 Stk	942.59	7.5 µg Woche 1, 15 µg Woche 2, 22.5 µg Woche 3, 30 µg Woche 4 danach weiter 30 µg/Woche, wobei auch für die Auftitrierung pro Gabe eine Packung zu 30 µg eingesetzt werden muss.	30µg 1x pro Woche	260.7143	65.1786	61'436.67	61'436.67
REBIF	Startpackung, Inj Lös 6x8.8µg, 6x22µg, Fertigpen od. Fertigspr 12 Stk	718.21	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)	44µg 3x pro Woche	12	1	718.21	
	Fertigspritze Inj Lös 44 µg, 12 Stk od. Multidose Inj Lös 132 µg, Patronen 4 Stk	1'002.33			770.1429	64.1786	64'328.11	65'046.32
PLEGRIDY	63µg/0.5ml+94µg/0.5ml, Inj Lös Fertpen, 2 Stk	917.13	Dosis 1 (Tag 1, Woche 1) 63 µg, Dosis 2 (Tag 15, Woche 3) 94 µg, Dosis 3 (Tag 29, Woche 5) die volle Dosis von 125 µg; anschliessend mit der vollen Dosis (125 µg) alle 2 Wochen fortsetzen.	125µg alle 2 Wochen	2	1	917.13	
	Fertigpen oder Fertigspritze Inj Lös 125 µg, 2 Stk	955.18			128.3571	64.1786	61'302.07	62'219.20
TQV-Niveau								62'900.73

Daraus berechnet sich ein TQV-Preis für KESIMPTA Injektionslösung 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml zu **Fr. 1'013.23**.

- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 13. Mai 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml	Fr. 1'280.30

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

	FAP	PP
Injektionslösung (50 mg/ml), 20 mg, 1 Fertigpen zu 0.4 ml	Fr. 1'146.77	Fr. 1'320.50

- mit einer Limitierung:

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

- mit folgender Auflage:

Das BAG sieht auf Grund der wachsenden Umsatzzahlen von KESIMPTA und den seitens ZulassungsinhaberIn prognostizierten Umsatzzahlen eine Auflage zur Mengenüberprüfung bis im Jahr 2025 vor. Novartis Pharma Schweiz AG ist verpflichtet, dem BAG die Umsatzzahlen für KESIMPTA für den Zeitraum vom 01. Juni 2024 bis 31. Dezember 2025 spätestens bis zum 31. Januar 2026 einzureichen. Wird die Auflage der Dokumentation der Umsatzzahlen nicht erfüllt, wird KESIMPTA aus der Spezialitätenliste gestrichen.