



(19239) OCTAGAM 10%, Octapharma AG

Änderung der Limitierung von OCTAGAM 10% per 1. April 2023

1 Zulassung Swissmedic

OCTAGAM 10% wurde von Swissmedic per 16. Februar 2010 mit folgender Indikation zugelassen:

„Substitutionstherapie bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei:

- Primären Immundefizienzkrankheiten (PID) mit eingeschränkter Antikörperbildung
- Sekundären Immundefizienzkrankheiten (SID) bei Patienten, die an schweren oder rezidivierenden Infektionen leiden, bei denen eine antimikrobielle Therapie unwirksam ist und die entweder ein nachgewiesenes Versagen spezifischer Antikörper (PSAF)* oder IgG-Serumspiegel von < 4 g/l aufweisen.

* PSAF = Nichterreichen eines mindestens zweifachen Anstiegs des IgG-Antikörpertiters für Impfstoffe mit Pneumokokken-Polysacchariden und Polypeptid-Antigenen.

Immunmodulation

- Primäre Immundefizienz (ITP) bei Kindern oder Erwachsenen mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor chirurgischen Eingriffen zur Korrektur der Thrombozytenzahl
- Guillain-Barré-Syndrom
- Kawasaki-Syndrom
- Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)
- Multifokaler motorischer Neuropathie (MMN)

Therapie bei Erwachsenen mit:

- Aktiver Dermatomyositis, die mit Immunsuppressiva einschliesslich Kortikosteroiden behandelt wird, oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln (siehe «Eigenschaften/Wirkungen» bezüglich Ausschlusskriterien).

Allogene Knochenmarktransplantation“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum von Antikörpern gegen infektiöse Erreger.

Normales Immunglobulin vom Menschen enthält die in der normalen Bevölkerung vorhandenen IgG-Antikörper. Die Herstellung erfolgt aus gepooltem Plasma von mindestens 1000 Spenden. Die IgG-Subklassen sind in annähernd der gleichen Verteilung wie im nativen, menschlichen Plasma vorhanden.

Dermatomyositis (DM) ist eine Form der Myositis. Myositis ist der Oberbegriff für eine seltene, heterogene Krankheitsgruppe von erworbenen entzündlichen Muskelerkrankungen, die vor allem zu einer progredienten Bewegungseinschränkung sowie zu erhöhter Morbidität führen können, unter anderem durch Beteiligung extramuskulärer Organe.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Die DM ist grundsätzlich durch eine Beteiligung der Haut und der Muskulatur charakterisiert, es können aber auch innere Organe betroffen sein. Zu den Symptomen zählen Hautveränderungen, Muskelschmerzen und eine Schwäche bestimmter Muskelgruppen. Neben dem Hauptsymptom der Muskelschwäche kommt es auch oft zu deutlichen Schmerzen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können. Die Diagnosestellung der DM basiert auf Muskelbiopsie, Laborbefund und klinischem Befund. Folgende Kriterien werden berücksichtigt: Hautausschläge, fortschreitende Muskelschwäche, erhöhte Muskelenzyme im Serum, abnormale Elektromyogramme und abnormale Befunde bei der Muskelbiopsie.

Die DM wurde bis zur Indikationserweiterung von OCTAGAM 10% off-label behandelt. Es wird unterschieden zwischen Initialtherapie, Erhaltungstherapie und Langzeittherapie. Im Zentrum stehen klassische Glukokortikosteroide und klassische Immunsuppressiva, wobei je nach Therapiephase unterschiedliche Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil, Rituximab oder Tacrolimus) eingesetzt werden. Bei fehlendem Ansprechen oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation kann ein Therapieversuch mit OCTAGAM 10%, einem intravenösen Immunglobulin (IVIG), gestartet werden.

Studie 1

Aggarwal R et al. Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. New England Journal of Medicine 387.14 (2022): 1264-1278.

In diese doppelblinde, parallelen Gruppen, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurden Patienten mit aktiver Dermatomyositis eingeschlossen.

Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit definitiver oder wahrscheinlicher aktiver Dermatomyositis, die nach den Kriterien von Bohan und Peter bestimmt wurden, kamen für die Studie in Frage. Patienten durften an der Studie teilnehmen, wenn sie zuvor mit einem Glukokortikoid oder einem anderen Immunsuppressivum behandelt worden waren und entweder nicht darauf angesprochen hatten oder ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten war, oder wenn sie derzeit eine gleichzeitige Behandlung mit einem Glukokortikoid, maximal zwei Immunsuppressiva oder beidem erhielten. Die maximal zulässige Glukokortikoiddosis bei Studienbeginn betrug 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag, und die Dosis bei Studieneintritt musste während der randomisierten, placebokontrollierten Phase der Studie beibehalten werden. Zusätzlich zu den Glukokortikoiden waren maximal zwei Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Sulfasalazin, Leflunomid, Tacrolimus, Ciclosporin oder Hydroxychloroquin) als Begleittherapie erlaubt. Diese Arzneimittel waren zugelassen, wenn die Behandlung mindestens 3 Monate vor der Aufnahme in die Studie begonnen wurde und die zulässige Höchstdosis mindestens 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie nicht überschritten wurde. Biologische Wirkstoffe, Cyclophosphamid, IVIG und topische Glukokortikoide waren nicht zugelassen; kein Patient erhielt Januskinase-Inhibitoren. Während der offenen Verlängerungsphase konnte die Begleitmedikation gegen Dermatomyositis nach Ermessen des behandelnden Arztes reduziert und abgesetzt werden. Patienten mit krebsassoziiertem Myositis, Überlappungssyndromen mit Myositis (ausser Sjögren-Syndrom), Einschlusskörpermyositis, juveniler Dermatomyositis, nekrotisierender Myopathie, medikamenteninduzierter Myopathie oder Polymyositis wurden ausgeschlossen. Patienten mit Hyperviskosität des Blutes oder anderen hyperkoagulierbaren Zuständen oder mit thromboembolischen Ereignissen in der Vorgeschichte, wie z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder periphere Arterienerkrankung (Fontaine-Stadium IV - Symptome einer Nekrose, Gangrän der Gliedmasse oder beides) wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer IVIG-Dosis von 2.0 g/kg KG (IVIG-Gruppe, n=47) oder einem Placebo (Placebo-Gruppe, n=48) alle vier Wochen über 16 Wochen zugeteilt. Die Patienten, die Placebo erhielten, und diejenigen, die während der IVIG-Behandlung keine bestätigte klinische Verschlechterung erlitten, konnten an einer offenen Verlängerungsphase für weitere 24 Wochen teilnehmen. Nach 16 Wochen startete die offene Verlängerungsphase, in der auch die Patienten der Placebo-Gruppe IVIG 2 g/kg KG alle 4 Wochen für 6 Zyklen erhielten. Ab 28 Wochen konnte die Dosis bei Patienten, die unter der IVIG-Therapie stabil waren, auf 1 g/kg KG herabgesetzt werden. Patienten mit einer bestätigten klinischen Verschlechterung beendeten die Studie. Der Endpunkt der Studie war nach 40 Wochen erreicht.

Die IVIG- oder Placebo-Dosis wurde in jedem Zyklus über 2 bis 5 Tage verteilt verabreicht, typischerweise über zwei Tage mit zwei identischen Dosen.

Der primäre Endpunkt war ein Ansprechen, definiert als ein Total Improvement Score (TIS) von mindestens 20 (was zumindest eine minimale Verbesserung anzeigt) in Woche 16 und keine bestätigte Verschlechterung bis zu Woche 16. Der TIS ist ein gewichteter zusammengesetzter Wert, der die Veränderung von sechs Messgrößen der Myositis-Aktivität im Laufe der Zeit widerspiegelt; die Werte reichen von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine grössere Verbesserung anzeigen.

In Woche 16 wurde bei 79% der Patienten in der IVIG-Gruppe und bei 44% in der Placebo-Gruppe ein Ansprechen in Form einer zumindest minimalen Verbesserung (TIS von ≥ 20) beobachtet (Differenz 35%; 95% CI, 16.7 bis 53.2; $p < 0.001$).

Sekundäre Endpunkte waren ein Ansprechen entsprechend der Verbesserungskategorie in Woche 16 (mindestens moderate Verbesserung oder starke Verbesserung); ein Ansprechen je nach Verbesserungskategorie in Woche 40 (mindestens minimale Verbesserung, mindestens moderate Verbesserung oder starke Verbesserung).

In Woche 16 wurde bei 68% der Patienten in der IVIG-Gruppe und bei 23% der Patienten in der Placebo-Gruppe eine zumindest moderate Verbesserung (TIS von ≥ 40) und bei 32% bzw. 8% eine starke Verbesserung (TIS von ≥ 60) festgestellt (Differenz 45%, 95% CI, 27 bis 63; (Differenz 45%, 95% CI, 27 bis 63; Differenz 24%, 95% CI, 8 bis 39).

In Woche 40 war der Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine minimale Verbesserung zeigten, in beiden Gruppen ähnlich (71% der Patienten in der IVIG-Gruppe, die in der Verlängerungsphase weiterhin IVIG erhielten, und 70% der Patienten in der Placebo-Gruppe, die in der Verlängerungsphase IVIG erhielten). Etwa 60% der Patienten in beiden Gruppen wiesen in Woche 40 eine zumindest moderate Verbesserung auf, wobei mehr als 30% der Patienten in beiden Gruppen eine starke Verbesserung hatten.

Studie 2

Danieli M G et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. Autoimmunity reviews 13.10 (2014): 1048-1054.

In diese prospektive Analyse wurden 91 konsekutive Patienten eingeschlossen, die in einem universitären Zentrum in Italien im Jahr 1985 mit neu aufgetretener Dermatomyositis (DM) oder Polymyositis (PM) diagnostiziert, behandelt und bis über 28 Jahre nachbeobachtet wurden (Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit: 8 Jahre).

Patienten mit Einschlusskörperchen, nekrotisierender Autoimmunerkrankung und juveniler Myositis wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Patienten hatten idiopathische PM (28 Fälle), idiopathische DM (38 Fälle), krebsassoziierte Myositis (13 Fälle) oder Überlappungsmysositis (12 Fälle).

Zu den Behandlungen gehörten Glukokortikoide (orales Prednison [PDN], das 4-6 Wochen lang mit 1 mg/kg/d begonnen und dann langsam auf einen Durchschnitt von 0.25 mg/kg jeden zweiten Tag oder intravenöses Methylprednisolon [IVM] 10-15 mg/kg in drei aufeinanderfolgenden Boli jeden Monat für 6 Monate), Immunsuppressiva (Ciclosporin [CSA] in einer oralen Anfangsdosis von 3 mg/kg/d für sechs Monate, anschliessend reduziert auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/kg/d; Mycophenolatmofetil [MMF] in einer langsam titrierten oralen Dosis von 30 mg/kg/d; Methotrexat [MTX] in einer Dosierung von 10-15 mg/Woche s.c./i.m.) und intravenösem Immunglobulin [IVIg] (Infusion von 1 g/kg (5 g/h) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeden Monat über sechs Monate, gefolgt von drei weiteren Zyklen alle zwei Monate) und synchronisierter Therapie mit Plasmapherese [PP] und IVIg. Die PP-Sitzungen (jeweils 40-60 ml/kg) wurden an den Tagen 1, 3 und 5 durchgeführt, gefolgt von einer IVIg-Infusion (wie oben) an den Tagen 6 und 7. Die Behandlung wurde sechs Monate lang monatlich wiederholt, gefolgt von drei weiteren Zyklen, die alle zwei Monate durchgeführt wurden. 18 Patienten, die zuvor in der

Selbstverabreichung zu Hause geschult worden waren, erhielten eine Behandlung mit 20%igem subkutanem Immunglobulin (SCIg, Hizentra). Insgesamt betrug die Behandlungsdosis 0.1-0.2 g/kg, einmal wöchentlich am selben Tag.

Von den 91 eingeschlossenen Patienten hatten 43 PM und 48 DM. 13 Patienten hatten Krebs (Lunge (n=2), Brust (n=3), Dickdarm, Mandeln, Plattenepithelkarzinom der Eierstöcke, papilläres Schilddrüsenadenom, Lymphom, akute lymphatische Leukämie, (alle n=1)); 8 von ihnen hatten DM.

Alle Patienten wurden mit Prednison behandelt. Bei 18 (20 %) Patienten erfolgte die anfängliche Glukokortikoidtherapie auf der Grundlage von IVM. Glukokortikoide als Monotherapie wurden zunächst bei 53 Patienten (75%) eingesetzt und waren bei 19 (35%) erfolgreich. Insgesamt wurden dann 62 Patienten (68%) mit einem (n=31) oder mehreren (n=31) Wirkstoffen behandelt. Zu den weiteren eingesetzten Medikamenten gehörten AZA (n=6), CSA (n=36), MTX (n=43), MMF (n=14), CYC (n=9), IVIg (bei 8 Patienten als Monotherapie, bei 22 in Verbindung mit CSA und bei 9 in Verbindung mit MMF), SCIg (n=18) und PP (bei 14 Patienten synchron mit IVIg und bei 3 mit IVM).

22 Patienten (Durchschnittsalter 66 Jahre) starben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8.7 Jahren.

In der Gesamtpopulation waren die Todesursachen Krebs (n=8, 3 mit PM und 5 mit DM), pulmonale Komplikationen aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung (5 Patienten mit PM), kardiale Komplikationen (2 Patienten mit DM und 1 mit PM), disseminierte intravaskuläre Gerinnung (n=1 mit DM), Senectus (n=2), Aspirationspneumonie (n=2 mit DM) und Schlaganfall (n=1 mit DM). 6 Todesfälle traten innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnose der Myositis auf, mit einer kumulativen Sterblichkeitsrate von 6.5% in den ersten 2 Jahren der Erkrankung.

In der Gesamtpopulation lagen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten bei 96% bzw. 88% für PM und 95% bzw. 92% für DM.

5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensschätzungen dokumentierten ein besseres Überleben bei Patienten, die mit Immunglobulinen behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Glukokortikoiden oder Glukokortikoiden plus Immunsuppressiva behandelt wurden. Das erhöhte Sterberisiko bei Patienten, die mit Glukokortikoiden (HR=2.3) und Immunsuppressiva (HR=2.1) behandelt wurden, war unabhängig vom Geschlecht und anderen prognostischen Merkmalen.

Medizinische Leitlinien

Myositissyndrome – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

S2k-Leitlinie (28.04.2022)

- Für die Initialtherapie der DM/PM/IMNM/ASyS/OM **sollen** Glukokortikosteroide (GCS) verwendet werden.
- Für die Langzeittherapie **sollte** eine niedrig dosierte GCS-Therapie, z. T. in Kombination mit Immunsuppressiva für Zeiträume von 1 bis 3 Jahren oder länger erfolgen.
- Bei Patienten mit DM, IMNM, ASyS und PM, die auf ≥ 1 Immunsuppressivum nicht oder nicht ausreichend ansprechen, **sollte** ein Therapieversuch mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) erfolgen, wobei die Datenlage bei DM auf einer Evidenz der Klasse I basiert.
- Stärker wirksame Immunsuppressiva sollten vor allem bei Patienten mit schwerer extramuskulärer Organmanifestation zum Einsatz kommen.
- Die OM **sollte** analog zu den anderen Myositisformen mit immuntherapeutischen Maßnahmen behandelt werden.
- Neuere immunselektive Therapien können bei schweren Verläufen oder im Fall von Therapieresistenz erfolgreich sein. Bei DM, PM, IMNM, ASyS oder OM **kann** daher der B-Zell-depletierende monoklonale Antikörper Rituximab (RTX) **erwogen werden**. Insbesondere bei positivem Anti-Signal Recognition Particle (SRP)-Antikörperstatus **kann** diese Therapie auch primär **erwogen werden**.

- Weder der Nachweis noch die Titerhöhe von Myositis-spezifischen/-assoziierten Antikörpern korrelieren notwendigerweise mit dem Therapieansprechen auf RTX oder prädictieren es. Die Behandlung mit RTX **kann erwogen werden**, um andere gleichzeitig gegebene Immuntherapien zu reduzieren und ggf. langfristige Remissionen zu erreichen.

Intravenöse Immunglobuline

Bei Patienten, die auf GCS/AZA nicht ansprechen, ist ein Therapieversuch mit IVIG (1–2 g/kg KG alle 1–2 Monate) sinnvoll. Vom gemeinsamen Bundesausschuss wurde 2013 beschlossen, dass diese Behandlung als Add-on-Therapie im Off-Label-Verfahren in Deutschland ordnungsfähig ist (formal für DM und PM, cave: in der Schweiz Off-Label Use). Ein überzeugender Effekt der IVIG-Therapie wurde bisher vor allem für die DM gezeigt und in einer aktuellen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie (ProDERM) eindeutig bestätigt.

Europäische Leitlinien (S1) für die Verwendung von hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie (20.05.2020)

Bei der Dermatomyositis liegt, abgesehen vom Pemphigus vulgaris, der höchste Evidenzgrad für eine Behandlung mit IVIg vor. Es wurden zahlreiche einzelne Fallberichte und kleine Fallserien sowie eine doppelblinde placebokontrollierte Crossover-Studie publiziert, die die Wirksamkeit von IVIg belegen. Für die Anwendung von IVIg bei dieser Erkrankung wurden die folgenden Empfehlungen erarbeitet:

1. *Indikationen: Alle schweren Formen der Dermatomyositis [...] stellen Indikationen für die Anwendung von IVIg dar. [...] Dies gilt jeweils auch für idiopathische, paraneoplastische oder juvenile Formen.*
2. *Zeitliche Planung der Behandlung: Die vorliegenden Daten rechtfertigen die frühe Anwendung von IVIg bei Dermatomyositis. Bei Patienten mit fulminantem Krankheitsverlauf, schwerer Myolyse oder Paralyse kann eine Erstlinientherapie mit Immunglobulinen vertretbar sein. In der Regel sollten IVIg als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wenn mit einer Steroidmonotherapie nach 1 Monat keine Verbesserung erzielt wurde, wenn die Reduzierung der Steroiddosis unter ein akzeptables Niveau zu einem Schub führt oder wenn eine weitere Steroidbehandlung aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossen ist. Eine IVIg-Therapie wird als adjuvante Behandlung betrachtet, die in Kombination mit einer fortgesetzten immunsuppressiven Therapie mit Kortikosteroiden oder auch anderen immunsuppressiven Wirkstoffen durchgeführt wird. Eine IVIg-Monotherapie ist im Allgemeinen weniger wirksam. Aus immunologischer Sicht muss für die gleichzeitige immunsuppressive Behandlung eine ausreichende Knochenmarkfunktion gewährleistet sein. Daher sollte mit der Einleitung der Behandlung nicht zu lange gewartet werden.*
3. *Dauer der Initialtherapie: Die Initialtherapie sollte sich über einen Zeitraum von 6 Monaten erstrecken, damit die Wirksamkeit der IVIg-Behandlung beurteilt werden kann. Wurde nach 6 Behandlungszyklen keine therapeutische Wirkung erzielt, sollte die IVIg-Behandlung abgebrochen werden. Nach 18 Behandlungszyklen sollte versucht werden, eine Auswaschphase einzuschieben. Davor kann das Intervall zwischen den Infusionen auf maximal 6 Wochen verlängert werden. Bei Rezidiven kann die Behandlung jederzeit wieder aufgenommen werden. Diese Empfehlung ist an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen, da einige Patienten eine längere Therapie benötigen.*
4. *Intervall zwischen den Infusionen: Eingangs sollte eine adjuvante IVIg-Therapie alle 4 Wochen verabreicht werden. Bei gutem klinischem Ansprechen kann das Intervall langsam bis auf maximal 6 Wochen verlängert werden. Längere Intervalle zwischen den Infusionen sind wegen der Halbwertszeit von IVIg (etwa 3 Wochen) nicht empfehlenswert.*
5. *Dosierung der IVIg: Die meisten Daten zur Anwendung von IVIg bei dermatologischen Autoimmunerkrankungen wurden mit einer Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht pro Behandlungszyklus erhoben. Da es für die Wirksamkeit niedrigerer Dosen keine eindeutigen Belege gibt, ist es ratsam, sich bei diesen schweren Krankheiten an die oben gegebene Dosisempfehlung zu halten. Es gibt zwar einen Bericht über die erfolgreiche Behandlung von Polymyositis und Dermatomyositis durch subkutane Injektion von IgG bei 7 Patienten, jedoch muss diese Studie erst noch anhand größerer Patientenkohorten bestätigt werden. Daher kann die subkutane Anwendung von IgG bei Dermatomyositis nicht generell empfohlen werden.*

6. *Dauer der IVIg-Behandlung: Die Immunglobulindosis sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verteilt werden. Im Allgemeinen ergibt sich bei Aufteilung der Gesamtdosis eine bessere Verträglichkeit. Bei Patienten mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sollten Immunglobulinpräparate langsam verabreicht werden. Wird die Behandlung anfangs gut vertragen, kann sie auch ambulant durchgeführt werden.*
7. *Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit: Das klinische Bild ist bei der Behandlung der Dermatomyositis der wichtigste Parameter für die Bewertung der Wirksamkeit, wobei die Beurteilung der Muskelkraft die wichtigste Rolle spielt. [...]. Die Kriterien für die Beurteilung des klinischen Ansprechens sind daher die Normalisierung der Muskelkraft bei schrittweiser Verringerung der Steroiddosis, Abklingen des Erythems und allmähliche Rückbildung weiterer Symptome wie der Gottron-Papeln unter IVIg-Behandlung. Unserer Erfahrung nach kann ein Ansprechen ab dem zweiten Behandlungszyklus beobachtet werden, v. a. durch den Patienten (aufgrund der zunehmenden Muskelkraft), aber auch durch den behandelnden Arzt. Trotzdem sollte ein zu rasches Ausschleichen der Begleitmedikation vermieden werden. Häufig sind 3 bis 4 Behandlungszyklen nötig, bevor eine deutliche Verbesserung der Symptome erkennbar ist, und bei schwer betroffenen Patienten muss eine Verlängerung der Behandlungsintervalle mit Vorsicht erfolgen.*
8. *Langzeittherapie mit IVIg: In seltenen Fällen kann bei Patienten mit schwerer Dermatomyositis und langwierigem Verlauf eine Langzeittherapie erforderlich sein, wobei versuchsweise Therapieunterbrechungen eingeschoben werden sollten, um die Wirkung der IVIg-Behandlung auf den Krankheitsverlauf beurteilen zu können*

UpToDate - Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults (07.02.2023)

The goals of treatment are to improve muscle strength and to avoid the development of extramuscular complications. In patients with dermatomyositis (DM), resolution of cutaneous disease manifestations is an additional goal.

Despite the absence of placebo-controlled trials demonstrating their effectiveness, glucocorticoids are the cornerstone of initial therapy for DM and polymyositis (PM). Some clinicians also begin treatment immediately with a glucocorticoid-sparing agent, generally azathioprine or methotrexate, particularly in patients who are severely ill.

Intravenous immune globulin — *Selected patients with severe life-threatening weakness or patients with severe dysphagia at risk for aspiration may benefit from the addition of intravenous immune globulin (IVIg) to initial treatment with glucocorticoids. IVIg may have a more rapid onset of action than glucocorticoids, but prolonged treatment is limited by difficulty of administration, cost, and potential toxicity. IVIg also has a role in the treatment of resistant and recurrent cases.*

UpToDate - Treatment of recurrent and resistant dermatomyositis and polymyositis in adults (16.12.2022)

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are two classic forms of inflammatory myopathy. Most patients respond to initial therapy, and some achieve sustained disease control either off all therapy or with low-dose maintenance therapy. There are two additional patterns of response:

- *Recurrent disease – After achieving disease control with treatment, some patients experience disease recurrences (flares) during or after the period of medication tapering.*
- *Resistant disease – In other patients, the disease does not respond entirely to conventional initial approaches to remission induction, and other therapies must be considered after excluding alternative diagnoses.*

Intravenous immune globulin — *For DM, immunoglobulin (IVIg) is a reasonable second-line therapy for patients with refractory disease. IVIg has received US Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of adults with DM. Some physicians may use IVIg as a first-line therapy, particularly for patients at high risk of poor outcomes (eg, severe weakness, dysphagia). The expense of this treatment is an important consideration in its long-term use.*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von OCTAGAM 10% wurde im Vergleich zu Placebo untersucht. Es liegen keine Daten zur vergleichenden Wirksamkeit zu anderen Therapien vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der ProDERM-Studie war der Prozentsatz der Patienten, die eine minimale Verbesserung der Krankheitsaktivität erreichten, unter den Patienten, die IVIG erhielten, signifikant höher als unter denen, die Placebo erhielten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

OCTAGAM 10% wird wie bisher in den Dosisstärken 2 g, 5 g, 10 g, 20 g und 30 g als Durchstechflasche angeboten.

Bei Dermatomyositis wird eine Dosierung von 2 g/kg KG, verteilt auf gleiche Dosen über 2–5 aufeinanderfolgende Tage alle 4 Wochen empfohlen. Eine Infusionsgeschwindigkeit von 0.04 ml/kg/min darf nicht überschritten werden. Die therapeutische Wirkung ist nach jedem Zyklus zu beurteilen; wird nach 6 Monaten keine therapeutische Wirkung beobachtet, ist die Behandlung abzusetzen. Ist die Behandlung wirksam, liegt eine Langzeitbehandlung im Ermessen des Arztes und sollte auf dem Ansprechen des Patienten auf die Erhaltungstherapie basieren. Dosis und Dosierungsintervall sind gegebenenfalls an den individuellen Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

FDA (2021)

[...] In a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study, 95 adults with dermatomyositis were enrolled and randomized. Forty-seven subjects received Octagam and 48 subjects received placebo in an initial 16-week, double-blind First Period, followed by a 6-month, open-label Extension Period, during which all subjects who were eligible to continue, received Octagam 10% every 4 weeks. Forty-five subjects in the initial Octagam group and 46 subjects in the placebo group entered the Extension Period.

Efficacy in this study was based on the proportion of responders at Week 16. A responder was defined as a subject with a minimal improvement of ≥ 20 points on the Total Improvement Score (TIS). TIS is based on six Core Set Measures (CSM) which include: Manual Muscle Testing MMT-8, Physician Global Disease Activity (GDA) as part of Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT) assessed by the Investigator on a Visual Analog Scale (VAS), Extramuscular Activity as part of MDAAT assessed by the Investigator on a VAS, Patient GDA assessed by the Patient on a VAS, Health Assessment Questionnaire (HAQ) assessed by the Patient, and Muscle Enzymes: aldolase, creatine kinase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH). [...]

Efficacy was further supported by an improvement in the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) total activity score, with a mean decrease of 9.4 (SD: 10.5) points from baseline to Week 16 in the Octagam 10% group versus 1.2 (SD: 7.0) point in the placebo group.

The Octagam 10% group maintained their improvement in TIS (32/45, 71.1%) during the 6-month Extension Period. Among the 46 subjects who switched from placebo to Octagam 10% in the Extension Period, 69.6% (32/46) were classified as responders at the end of the 6-month Extension Period.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (06.08.2019)

„Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose Polymyositis und/oder Dermatomyositis entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (S2k-Leitlinie; gültig bis 31. August 2019; AWMF-Registernummer 030/054), die unter der zugelassenen Therapie eine Therapieresistenz zeigen.

Therapieresistenz liegt in der Frühphase vor, wenn Kortikoide in Monotherapie z. B. in einem foudroyanten Verlauf, nicht wirksam sind, d. h. in Aktivitäten des alltäglichen Lebens, in der Langzeittherapie in der Kombination mit Azathioprin eine Absenkung der Kortikoiddosis unter die Cushing-Schwelle nicht gelingt oder wenn nach Eindosierung von Azathioprin zu einer laufenden Kortikoidtherapie eine klinische Besserung ausbleibt.

Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polymyositis und/oder Dermatomyositis mit lebensbedrohlichen Krankheitssymptomen wie Atemlähmung oder Schluckstörungen kann IVIG als primäre Add-on-Therapie erwogen werden (Marie et al. 2010).“

HAS (18.05.2022)

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments.

OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, est réservé aux adultes ayant une dermatomyosite active, dont la sévérité clinique musculaire justifie l'emploi d'une thérapeutique adjuvante au traitement standard (corticoïde et/ou immunosuppresseur) avec un souhait d'amélioration rapide justifié par la sévérité de l'atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance/contre-indication au traitement standard et/ou dans l'attente de son délai d'action (3 à 6 mois).

Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Néanmoins, la poursuite des traitements par Ig IV au-delà de 6 mois doit rester exceptionnelle. Elle est à réserver aux formes de dermatomyosites réfractaires, en échec des thérapeutiques immunosuppresseives de première, deuxième voire de troisième ligne en adjonction aux corticoïdes.

Le service médical rendu par OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la dermatomyosite de l'adulte.

Medizinischer Bedarf

Die Dermatomyositis ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die meisten Patienten sprechen gut auf eine Therapie mit Glukokortikosteroiden, eventuell in Kombination mit Immunsuppressiva, an und können die Krankheit langfristig kontrollieren. Für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapien und fortschreitender Symptomatik sind die Behandlungsmöglichkeiten jedoch sehr eingeschränkt.

OCTAGAM 10% stellt eine Behandlungsoption dar für Patienten mit aktiver Dermatomyositis, welche mit Immunsuppressiva einschliesslich Kortikosteroiden behandelt werden als Add-on-Therapie oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln als Monotherapie.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist gegeben, da Patienten mit aktiver Dermatomyositis bisher nur Off-Label behandelt werden können. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation «primäre Immunmangelkrankheiten» für OCTAGAM 10% 1 Durchstechflasche, 2 g:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 1 g [Fr.]
IG VENA KEDRION 5% (Immunglobulin)	1 Durchstechflasche, 1 g	66.00	1 g	66.00
INTRATECT 10% (Immunglobulin)	1 Durchstechflasche, 1 g	66.23	1 g	66.23
IQYMUNE (Immunglobulin)	1 Durchstechflasche, 2 g	129.15	1 g	64.58
KIOVIG (Immunglobulin)	1 Durchstechflasche, 1 g	68.00	1 g	68.00
PRIVIGEN (Immunglobulin)	1 Durchstechflasche, 2.5 g	167.14	1 g	66.86
			TQV-Niveau	66.33
			TQV-Preis (FAP)	132.66

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) in der neuen Indikation «aktive Dermatomyositis»,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 2. März 2023, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 1.18/GBP, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.947/SEK. Dar- aus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 2 g	140.95
1 Durchstechflasche, 5 g	351.19
1 Durchstechflasche, 10 g	708.08
1 Durchstechflasche, 20 g	1420.58
1 Durchstechflasche, 30 g	2136.24

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

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 2 g	Fr. 132.67	Fr. 168.70
1 Durchstechflasche, 5 g	Fr. 331.67	Fr. 397.15
1 Durchstechflasche, 10 g	Fr. 663.33	Fr. 777.90
1 Durchstechflasche, 20 g	Fr. 1326.67	Fr. 1516.55
1 Durchstechflasche, 30 g	Fr. 1990.00	Fr. 2244.05

- mit einer Limitierung:
„Nur bei Antikörpermangelsyndrom, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Guillain-Barré-Syndrom, Kawasaki-Syndrom, chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP), multifokaler motorischer Neuropathie (MMN) sowie bei Erwachsenen mit aktiver Dermatomyositis (DM), die mit Immunsuppressiva einschliesslich Kortikosteroiden behandelt wird oder bei einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen Arzneimitteln.“,
- ohne Auflagen.