

## Neue onkologische Arzneimittel: Ofatumumab (Arzerra®)

Ofatumumab (Arzerra®) wurde Anfang 2010 für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen, deren Erkrankung refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab (MabCampath®) ist. Ofatumumab wurde als Arzneimittel für seltene Krankheiten ausgewiesen („Orphan drug“, Prävalenz der CLL: 3,5 pro 10.000 EU-Einwohner). Die Zulassung erfolgte unter der Auflage, weitere Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, u.a. zur Behandlung früherer Phasen der CLL, vorzulegen („conditional marketing authorisation“; 1).

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG1), der spezifisch an ein Epitop auf B-Lymphozyten bindet, das beide, kleine und große extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls umfasst. Zu den reifzelligen, CD20 exprimierenden hämatologischen Neoplasien der B-Zellreihe gehören die CLL und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Durch die Bindung von Ofatumumab an CD20 wird u.a. das Komplementsystem aktiviert und Zelltod der Tumorzellen ausgelöst. Die Bindungsstelle von Ofatumumab unterscheidet sich von der des anderen derzeit verfügbaren CD20-Antikörpers Rituximab (2, 3).

Die Zulassung von Ofatumumab beruht hauptsächlich auf einer zuvor geplanten Zwischenauswertung einer laufenden, einarmigen, offenen, multizentrischen Studie, die vom pharmazeutischen Hersteller finanziert wurde (1, 4). Eingeschlossen wurden 154 behandlungsbedürftige Patienten mit CLL, die bei 59 Patienten refraktär sowohl auf Fludarabin als auch auf Alemtuzumab war. Bei 79 der 154 Patienten war die CLL refraktär auf Fludarabin, und Alemtuzumab war aufgrund einer voluminösen Lymphadenopathie („bulky“, > 5 cm) nicht indiziert. Sechzehn Patienten konnten keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden. Für die Zulassung wurden nur die Daten der 59, auf Fludarabin und Alemtuzumab refraktären Patienten berücksichtigt. Bei ihnen lag das mediane Alter bei 64 Jahren, 75% waren männlich. Sie hatten im Median fünf Vortherapien erhalten, einschließlich Rituximab alleine oder in Kombination mit Chemotherapie (59%). Als Dosierungsschema wurde eine initiale Dosis von 300 mg Ofatumumab mit sieben nachfolgenden Infusionen von 2000 mg im wöchentlichen Abstand empfohlen, fünf Wochen später gefolgt von vier weiteren Infusionen von 2000 mg in monatlichen Abständen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate während der 24 Wochen nach Beginn der Behandlung, gemessen an klinischen Parametern wie Abnahme der Lymphadenopathie bzw. Organomegalie und Besserung konstitutioneller Symptome (z.B. Nachtschweiß) bzw. hämatologischer Laborwerte (z.B. Anstieg von Hämoglobin- und Thrombozytenwerten). Zu den sekundären Endpunkten gehörten das progressionsfreie Überleben und die Überlebenszeit. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse zeigten 34 der 59 Patienten (58%; 99%-Konfidenzintervall = CI: 40-74%) ein partielles Ansprechen auf die Monotherapie mit Ofatumumab. Kein Patient erreichte eine komplette Remission. Zu diesem Zeitpunkt waren 27 der 59 Patienten gestorben (46%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,7 Monate (95%-CI: 9,4-nicht abschätzbar), das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 5,7 Monaten (95%-CI: 4,5-8,0). Aufgrund indirekter Vergleiche, deren Aussagekraft jedoch sehr begrenzt ist, lebten Patienten nach Gabe von Ofatumumab ca. sechs Monate länger als nach palliativer Behandlung (5). Die Wirksamkeit von Ofatumumab schien unabhängig davon zu sein, ob die Patienten vorher Rituximab erhalten hatten.

In der Subgruppe von Patienten (n = 79) mit voluminöser Lymphadenopathie (> 5 cm), die ebenfalls Fludarabin-refraktär waren, sprachen 37 Patienten an (47%; 99%-CI: 32-62%; medianes Gesamtüberleben 15,4 Monate; 95%-CI: 10,2-20,2; medianes progressionsfreies Überleben 5,9 Monate; 95%-CI: 4,9-6,4; 1, 4). Nach Veränderungen der Einschlusskriterien wurden die Daten der dritten Gruppe von Patienten (n = 16), die Fludarabin und/oder Alemtuzumab nicht vertragen hatten bzw. die für eine Therapie mit Fludarabin nicht geeignet waren, separat analysiert. Die Gesamtansprechrates in dieser Gruppe betrug 56% (99%-CI: 24-85%; 1, 4).

Unter Ofatumumab traten sehr häufig teilweise schwerwiegende Infusionsreaktionen auf, auch nach der empfohlenen Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und Analgetika. Außerdem kam es sehr häufig zu Infektionen, darunter auch letal verlaufenden, sowie Anämien und Neutropenien. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind in der Fachinformation aufgeführt. Da alle Patienten mit Ofatumumab behandelt wurden, war es unklar, ob die UAW durch die Therapie oder durch die CLL verursacht wurden (1, 2, 4). Die Arzneimittelkosten für Ofatumumab pro Infusionsschema (insgesamt 12 Infusionen) betragen ca. 63.933 € (6).

**Fazit:** Basis für die Zulassung von Ofatumumab (Arzerra®) waren die Daten einer kleinen Subgruppe von Patienten (n = 59), die bei der zuvor geplanten Zwischenanalyse einer einarmigen Studie erhoben wurden und ein Ansprechen auf Ofatumumab bei 58% der Patienten mit intensiv vorbehandelter CLL ergaben. Sowohl die klinische Wirksamkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Gesamtüberleben und Lebensqualität) als auch das Ausmaß und die Bedeutung der UAW von Ofatumumab lassen sich derzeit jedoch nicht abschätzen und das National Institute of Clinical Excellence (NICE; 7) rät deshalb von einer Therapie mit Ofatumumab ab. Bevor weitere Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegen, empfehlen wir Ofatumumab nur bei weit fortgeschrittener Erkrankung und Fehlen etablierter Behandlungsoptionen.

## Literatur

1. European Medicines Agency: CHMP Assessment Report for Arzerra, 20 January 2010. [Link zur Quelle](#)
2. GlaxoSmithKline: Fachinformation Arzerra®, Stand April 2010.
3. AMB 2002, **36**, 33 [Link zur Quelle](#); AMB 2011, **45**, 04. [Link zur Quelle](#)
4. Wierda, W.G., et al.: J. Clin. Oncol. 2010, **28**, 1749. [Link zur Quelle](#)
5. Prescrire International: 2010, **109**, 201.
6. AkdÄ: Neue Arzneimittel Arzerra® (Ofatumumab), Stand 3.12.2010. [Link zur Quelle](#)

7. NICE: TA202 Chronic lymphocytic leukemia – ofatumumab: guidance. October 2010. [Link zur Quelle](#)