



## (20393) Respreeza, CSL Behring AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

Respreeza wurde von Swissmedic per 21. Januar 2016 für folgende Indikation zugelassen:

„Respreeza ist als Erhaltungstherapie für Erwachsene mit schwerem Alpha1-Proteinase-Inhibitor-Mangel Phänotyp (Z, Z), (Z, Null), (Null, Null) oder (S, Z) und klinisch manifester Lungenerkrankung (forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) oder Diffusionskapazität (DLCO) < 70% des Sollwertes) bestimmt. Respreeza verlangsamt die zugrundeliegende Zerstörung des Lungengewebes, die zu Emphysem führt. Die Daten zur klinischen Wirksamkeit sind auf spirale CT-Densitometrie beschränkt.“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Respreeza ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

RAPID Studie (NCT00261833) und RAPID Extensionsstudie (NCT00670007):

**Chapman K. et al: Lancet 2015; 386: 360-68:** Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

In der multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie RAPID konnte unter Respreeza 60mg/kg KGW 1x wöchentlich i.v. bei 180 erwachsenen Patienten mit Alpha1-Proteinase-Inhibitor-Mangel im Vergleich zu Placebo eine Verlangsamung der Emphysempression anhand einer um 34% ( $p=0,03$ ) verminderten jährlichen Abnahmerate der Lungendichte, gemessen mittels CT-Aufnahmen bei Gesamtlungenkapazität (total lung capacity, TLC) über 2 Jahre, nachgewiesen werden. Die jährlichen Abnahmeraten bei funktioneller Residualkapazität (FRC) oder bei FRC und TLC kombiniert fielen numerisch zugunsten von Respreeza aus, erreichten aber keine statistische Signifikanz.

In Bezug auf die wichtigsten analysierten klinischen Endpunkte wie forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, höhere Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, höhere körperliche Belastbarkeit, Aktivitäts-Score auf dem St. George's Respiratory Fragebogen, jährliche Rate und relative Dauer pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Gemäss Autoren der Publikation besass die Studie nicht ausreichend Power um derartige Unterschiede zu detektieren. Die Alpha1-Proteinase-Inhibitor-Konzentrationen im Serum fielen dagegen signifikant höher aus.

Im Anschluss an die RAPID Hauptstudie wurden 140 Patienten in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen und bis zu 24 Monate lang mit einer intravenösen Dosis von 60mg/kg KGW Respreeza einmal wöchentlich behandelt. Die Analyse zeigte eine verringerte Abnahmerate der Lungendichte (TLC) über die gesamte Studiendauer bei Patienten, die kontinuierlich mit Respreeza behandelt wurden. Die Patienten, die durch die Placebo-Behandlung in der Hauptstudie stärker an Lungendichte verloren hatten, zeigten in der Verlängerungsstudie unter Respreeza eine vergleichbar verringerte Abnahmerate, wobei der Verlust aus den ersten 2 Jahren nicht mehr zurückgewonnen werden konnte.

CE1226/2-2002: **Stocks JM et al:** Multi-Center Study: The Biochemical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Alpha1-Proteinase Inhibitor, Zemaira, COPD, **Journal of Chronic Obstructive Disease, 2006, 3:17-23.**

In der multizentrischen, randomisierten (2:1), Cross-over-Studie von Respreeza (resp. Zemaira) versus Prolastin bei 44 Patienten betrug der Unterschied der mittleren A1-AT-Serumkonzentrationen im Steady state der beiden Behandlungsgruppen zwischen Woche 7 und 11 0.145  $\mu$ M, woraus auf Bioäquivalenz

geschlossen wurde. Die mittleren Serumkonzentrationen im Steady State lagen zudem mit 17.7µM langanhaltend über dem Schwellenwert von 11µM, der noch als protektiv gilt.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Sicherheit/ Verträglichkeit

Die i.v. Verabreichung von Respreeza wurde im Allgemeinen gut vertragen. In klinischen Studien wurde bezüglich folgender Nebenwirkungen auf einen kausalen Zusammenhang mit Respreeza geschlossen: Asthenie, Schmerzen an der Injektionsstelle, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien und Juckreiz. Diese Nebenwirkungen waren zumeist mild ausgeprägt und traten selten bis sehr selten auf. In sehr seltenen Fällen wurden während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen beobachtet.

#### Dosisstärken /Packungsgrössen /Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60mg/kg KGW einmal wöchentlich zur Erzielung der gewünschten klinischen Antwort und des gewünschten Serumspiegels von Alpha1-Proteinase-Inhibitor. Die Dosis kann in Abhängigkeit von diesen beiden Parametern angepasst werden und beträgt maximal 120mg/kg KGW. Respreeza wird in einer Packungsgrösse von 1000mg als Lyophilisat mit Lösungsmittel angeboten.

#### Medizinischer Bedarf

Bedingt durch die höhere Reinheit und höhere spezifische Aktivität von Respreeza im Vergleich zu Prostasin ist nur das halbe Lösungsvolumen bei der Rekonstitution notwendig. Dadurch verringern sich die wöchentlichen Infusionszeiten.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit der folgenden Limitierung:

*Preisberechnung für Blutpräparate aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel) von Fr. 40.-- zuzüglich MWST. Diese Berechnung gilt nicht für die Humanalbumine.*

*Zur Substitutionstherapie bei Patienten mit gesicherter Diagnose eines schweren Alpha-1-Proteinaseinhibitor-Mangels (Phänotyp PiZZ, PiSZ, PiZ0, Pi00) mit progredientem Lungenemphysem. Alle mit Respreeza zu behandelnden Patienten müssen im Schweizer Register für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel erfasst werden. Das Register wird von der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) geführt. Die Therapie kann erst nach Einschluss des Patienten in das Register mit dessen schriftlicher Einwilligung und entsprechend den Kriterien für eine Substitution vergütet werden.*

*Die Indikationsstellung zur Therapie und die halbjährlichen Kontrollen der Patienten im Rahmen der Führung des Registers finden in den pneumologischen A-Kliniken (Universitätskliniken Genf, Lausanne, Bern, Basel, Zürich und Kantonsspital St. Gallen) statt. Dabei ist sicherzustellen, dass die Einschlusskriterien eingehalten werden und die Angaben des Patienten im Register erfasst worden sind. Die A-Kliniken dokumentieren die erforderlichen Daten im vorgegebenen Internetportal des Registers.*

*Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes erforderlich. Die Kostengutsprache ist jeweils nach 12-monatiger Therapie zu erneuern.*

*Die Verabreichung von Respreeza kann durch den behandelnden Arzt anstelle der A-Klinik erfolgen.*

*Folgende Einschlusskriterien müssen bei Therapiebeginn erfüllt sein:*

- Nachweis des Phäno-/Genotyps SZ, ZZ, Z0 oder 00

- *Dokumentiertes Lungenemphysem*
- *Zwei FEV1-Werte, die zwischen 30 und 70% des Sollwerts liegen und in einem exazerbationsfreien Intervall gemessen wurden*
- *Nichtraucherstatus seit mindestens sechs Monaten vor Therapiebeginn (nachgewiesen durch die Messung von Nikotin-Metaboliten)*
- *Verschlechterung um gleich viel oder mehr als 50ml FEV1 pro Jahr*

*Der Verlauf des Ansprechens des Patienten auf die Therapie mit Respreeza ist alle sechs Monate durch den verantwortlichen Arzt der A-Kliniken zu überprüfen; damit ist nicht der Arzt gemeint, welcher als behandelnder Arzt Respreeza verabreicht.*

*Beim Einschluss in das Register werden Anamnese, Lungenfunktion sowie die Lebensqualität mittels eines validierten Patientenfragebogens (COPD Assessment Test CAT) erhoben und die Einschlusskriterien für die Substitutionstherapie überprüft. Bei den halbjährlichen Follow-up-Untersuchungen werden im Register Lungenfunktionswerte, das Auftreten von Exazerbationen und die Lebensqualität des Patienten dokumentiert und im Register eingegeben. Auch die Serumspiegel von Alpha-1-Antitrypsin vor Anwendung des Präparates sind anlässlich der 6-monatigen Kontrollbesuche ins Register einzutragen.*

*Patienten, die bereits vor Aufnahme von Respreeza in die Spezialitätenliste (SL) mit Respreeza behandelt wurden, müssen ebenfalls im Register erfasst werden.*

*Die Baseline-Werte vor Therapiebeginn (soweit vorhanden) sind im Register einzutragen, ansonsten sind dieselben Werte wie bei den Nachkontrollen alle 6 Monate zu erfassen.*

*Die Bewertung des individuellen Ansprechens auf die Therapie mit Respreeza kann frühestens nach 18-24 Monaten erfolgen. Die jährliche Erneuerung der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer stellt sicher, dass die Verlaufskontrollen der Patienten in regelmässigen 6-monatigen Intervallen erfolgen, die Angaben ins Register erfasst werden und dass die Patienten weiterhin auf die Therapie ansprechen, nötigenfalls mittels Rücksprache mit dem behandelnden Arzt.*

*Bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen ist ein Abbruch der Therapie in Erwägung zu ziehen. Abbruchkriterien*

*Diese Entscheidung obliegt der pneumologischen A-Klinik und gründet sich auf die Beobachtung des klinischen Verlaufs unter Berücksichtigung der FEV1 sowie der Lebensqualität. Da sich die individuellen Lungenfunktionsverläufe stark unterscheiden und der erwartete Verlust an FEV1 nicht linear verläuft, ist es schwierig, einen Grenzwert für die Beurteilung des Ansprechens auf die Substitutionstherapie anzugeben. Als Richtwerte für eine Fortsetzung der Behandlung gelten eine Verschlechterung um weniger als 120 ml/Jahr, erhoben bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen im exazerbationsfreien Intervall. Werden diese Werte überschritten, erfolgt eine Rücksprache zwischen dem Verantwortlichen der pneumologischen A-Klinik mit dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers zum weiteren therapeutischen Vorgehen. Bei Abweichung von diesem Richtwert ist dies im Register mit Begründung festzuhalten.*

*Bei Wiederaufnahme des aktiven Nikotinkonsums (objektiviert) oder erfolgter Lungentransplantation ist die Therapie mit Respreeza zu beenden.*

- aufgrund des therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit Prolastin,
- ohne Innovationszuschlag,
- zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
Lyophilisat 1000 mg c Solv, 1 Durchstechflasche	Fr. 340.--	Fr. 389.50

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.