



## **(20961) MONOFER, Pierre Fabre Pharma AG**

### **Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2020**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

MONOFER wurde von Swissmedic per 26. August 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„MonoFer ist indiziert zur Behandlung eines Eisenmangels in der folgenden Situation:*

*- Wenn orale Eisenpräparate nicht wirksam sind oder nicht angewendet werden können.*

*Die Diagnose eines Eisenmangels muss auf dafür geeigneten Laboruntersuchungen (z.B. Ferritin-Plasmaspiegel, Transferrinsättigung (TSAT), Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, MCV und MCH) beruhen.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit von MONOFER wurde in verschiedenen therapeutischen Gebieten untersucht, bei denen die intravenöse Verabreichung von Eisen zur Behandlung von Eisenmangelzuständen erforderlich war.

Ein therapeutisches Ansprechen lässt sich innerhalb weniger Tage nach Verabreichung von MONOFER in Form eines Anstiegs der Retikulozytenzahlen erkennen. Aufgrund der langsamen Freisetzung von biologisch verfügbarem Eisen erreicht die Ferritin-Serumkonzentration wenige Tage nach einer intravenösen MONOFER -Dosis ihr Maximum und kehrt nach einigen Wochen langsam auf den Ausgangswert zurück.

##### **Studie 1 - PROVIDE IDA-01**

Die P-MONOFER-IDA-01-Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 511 Patienten mit Eisenmangelanämie im Rahmen einer 2:1 Randomisierung mit entweder MONOFER oder Eisensaccharose (VENOFER) behandelt wurden. 90 % der rekrutierten Patienten waren weiblich.

1000 mg MONOFER i.v. (15 Min-Infusion) wurden während einer Sitzung verabreicht. Höhere Dosen wurden auf zwei Sitzungen mit 1-wöchigem Abstand aufgeteilt: 1000 mg + 500 mg oder 1000 mg + 1000 mg. Also drei kumulative Dosierungsoptionen in Abhängigkeit von Hb und Gewicht: 1000 mg, 1500 mg oder 2000 mg. 200 mg VENOFER i.v. (30 Min-Infusion) wurden während einer Sitzung verabreicht, bis zu 2x/Woche (bis die individuelle kumulative Dosis erreicht wurde, max. 2000 mg).

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Steigerung des Hb-Wertes  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zum Ausgangswert zwischen Woche 1 und 5. Ein grösserer Anteil an Patienten, die mit MONOFER behandelt wurden, erreichte den primären Endpunkt im Vergleich zu Patienten, die Eisensaccharose erhielten. Das Verhältnis betrug 68.5 % zu 51.6 % (FAS,  $p < 0.0001$ ).

##### **Studie 2 - CKD-04**

Eine offene, vergleichende, randomisierte (2:1), multizentrische Phase 3-Studie über 8 Wochen wurde mit 1'538 Patienten bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 (MONOFER) im Vergleich zu Eisensaccharose (VENOFER) bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Eisenmangelanämie durchgeführt.

1000 mg MONOFER i.v. (ca. 20 Min-Infusion) wurde während einer Sitzung verabreicht. 200 mg VENOFER i.v. (Bolusgabe über 2-5 Minuten) wurde während einer Sitzung verabreicht; bis zu 5 VENOFER-Applikationen (jeweils über 2-5 Minuten) wurden über die ersten 2 Wochen verabreicht. Eine kumulative Dosis von 1000 mg wurde im Studienprotokoll empfohlen.

Der durchschnittliche Hb-Anstieg (LS Means) von Baseline betrug nach 8 Wochen 1.22 g/dl für MONOFER und 1.14 g/dl für VENOFER. Das 95 % KI für den Unterschied betrug [-0,06; 0,23]. Da das 95 % KI komplett grösser als -0.5 g/dl war, konnte eine Nichtunterlegenheit von MONOFER gegenüber VENOFER hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes nachgewiesen werden. Der Test auf Überlegenheit ergab einen p-Wert von 0.2721.

### **Studie 3 - IDA 03**

Eine offene, vergleichende, randomisierte (2:1), multizentrische Phase 3-Studie wurde über 8 Wochen mit 1'512 Patienten hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von Eisen(III)-Isomaltosid 1000 (MONOFER) im Vergleich zu Eisensaccharose (VENOFER) bei Patienten mit Eisenmangelanämie durchgeführt.

1000 mg MONOFER i.v. (ca. 20 Min-Infusion) wurde während einer Sitzung verabreicht. 200 mg VENOFER i.v. (Bolusgabe über 2-5 Minuten) wurde während einer Sitzung verabreicht; bis zu 5 VENOFER-Applikationen (jeweils über 2-5 Minuten) wurden über die ersten 2 Wochen verabreicht. Eine kumulative Dosis von 1000 mg wurde im Studienprotokoll empfohlen.

Der durchschnittliche Hb-Anstieg (LS Means) von Baseline betrug nach 8 Wochen 2.49 g/dl für MONOFER und ebenfalls 2.49 g/dl für VENOFER. Das 95 % KI für den Unterschied betrug [-0.13; 0.13]. Da das 95 % KI komplett grösser als -0.5 g/dl war, konnte eine Nichtunterlegenheit von MONOFER gegenüber VENOFER hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunktes nachgewiesen werden. Der Test auf Überlegenheit ergab einen p-Wert von 0.9773.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Bei der parenteralen Verabreichung von Eisenpräparaten kann es zu akuten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Für gewöhnlich treten diese in den ersten Minuten der Verabreichung auf und sind üblicherweise durch plötzlich einsetzende Atemprobleme und/oder kardiovaskulären Kollaps charakterisiert; es wurde über Todesfälle berichtet. Andere, weniger schwere Manifestationen einer Sofortreaktion, wie Urtikaria und Juckreiz, können ebenfalls auftreten. Während der Schwangerschaft kann die parenterale Verabreichung von Eisenpräparaten mit einer fetalen Bradykardie assoziiert sein.

Die für MONOFER am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Die wichtigste schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung im Zusammenhang mit der Verabreichung von MONOFER ist das gelegentliche Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Eisen kann nicht leicht vom Körper eliminiert werden und seine Anreicherung kann toxisch sein. Nach Verabreichung einer Einzeldosis MONOFER mit 100 bis 1000 mg Eisen im Rahmen von pharmakokinetischen Studien wurde das injizierte oder infundierte Eisen mit einer Halbwertszeit von 1 bis 4 Tagen aus dem Plasma eliminiert.

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

MONOFER kann in höheren Einzeldosen (bis zu 20 mg Eisen/kg Körpergewicht) verabreicht werden als VENOFER. Jede intravenöse Eisengabe ist mit einem gewissen Risiko, dass eine dosisunabhängige Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, verbunden. Daher sollte die Anzahl an intravenösen Eisengaben auf das notwendige Minimum beschränkt werden.

MONOFER kann in höheren Einzeldosen (bis zu 20 mg Eisen/kg Körpergewicht) verabreicht werden als FERINJECT. Eine Einzeldosis FERINJECT sollte 1000 mg Eisen nicht überschreiten, was für die meisten Patienten zwei Verabreichungen bzw. Visiten bedeutet; für MONOFER gibt es diese Restriktion nicht.

Gemäss zweier randomisierter, direktvergleichender Studien (PHOSPHARE IDA-04 und PHOSPHARE IDA-05) führe MONOFER bei vergleichbarer Wirksamkeit statistisch signifikant seltener zu einer Hypophosphatämie als FERINJECT und induziere im Gegensatz zu FERINJECT keinen sekundären Hyperparathyreoidismus (Wolf et al. Abstract 2019, Zoller et al. Poster presented at the 20th Annual NATA Symposium, Berlin, 4–5 April 2019).

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von MONOFER wurde in verschiedenen therapeutischen Gebieten untersucht, bei denen die intravenöse Verabreichung von Eisen zur Behandlung von Eisenmangelzuständen erforderlich war. MONOFER zeigte hierbei eine gute Wirksamkeit mit hohen Responderraten.

Bisher konnte in Studien kein klinischer Vorteil von MONOFER gegenüber VENOFER oder FERINJECT gezeigt werden.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die MONOFER-Dosis wird in Milligramm (mg) an elementarem Eisen angegeben. Der Eisenbedarf und das Behandlungsschema von MONOFER müssen für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Der optimale Zielwert für Hämoglobin sowie die Eisenspeicher können je nach Patientengruppe und individuell bei Patienten unterschiedlich sein.

Lösung zur intravenösen Verabreichung (Injektion / Infusion):

1 ml Lösung enthält 100 mg Eisen als Eisen(III)-Isomaltosid 1000.

Eine Durchstechflasche mit 1 ml enthält 100 mg Eisen als Eisen(III)-Isomaltosid 1000.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 500 mg Eisen als Eisen(III)-Isomaltosid 1000.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 1000 mg Eisen als Eisen(III)-Isomaltosid 1000.

#### **Intravenöse Bolusinjektion:**

MONOFER kann bis zu dreimal wöchentlich als intravenöse Bolusinjektion bis zu einer Einzeldosis von 500 mg Eisen (5 ml) verabreicht werden. Dabei kann die Verabreichungsgeschwindigkeit bis zu 250 mg Eisen/Minute betragen.

#### **Intravenöse Tropf-Infusion:**

Bis zu einer Dosis von 20 mg Eisen/kg Körpergewicht kann die benötigte kumulative Eisendosis im Rahmen einer einzigen MONOFER-Infusion verabreicht werden; oder in Einzeldosen mit mindestens wöchentlichem Abstand, bis die kumulative Eisendosis erreicht ist.

Wenn die kumulative Eisendosis 20 mg Eisen/kg Körpergewicht übersteigt, muss die Dosis auf zwei Infusionen aufgeteilt werden, zwischen denen ein Abstand von mindestens einer Woche liegen muss. Es wird empfohlen - wann immer möglich - bei der ersten Verabreichung 20 mg Eisen/kg Körpergewicht zu verabreichen.

Dosen bis einschliesslich 1000 mg müssen über mehr als 15 Minuten verabreicht werden. Dosen über 1000 mg müssen über 30 Minuten oder länger verabreicht werden.

#### **Medizinischer Bedarf**

Aufgrund der Möglichkeit, MONOFER in höheren Einzeldosen als VENOFER und FERINJECT zu verabreichen, kann die Administrationsfrequenz und damit die Anzahl der ambulanten Visiten gegebenenfalls reduziert werden. MONOFER stellt eine weitere Alternative der intravenösen Verabreichung von Eisen zur Behandlung von Eisenmangelzuständen dar.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG hat ein Health Technology Assessments (HTA) zur Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie in Auftrag gegeben mit der folgenden Fragestellung:

1. Zusammenhang zwischen Eisenmangel ohne Anämie und nicht-hämatologischen klinischen Störungen.
2. Therapiebedarf und Wirksamkeit einer Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie.

Das HTA soll helfen, die Frage der Zweckmässigkeit der Eisentherapien zu beantworten. Die Resultate werden in den nächsten Wochen erwartet.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet bis zum 30. Juni 2021 wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- Aufgrund des TQV basierend auf 100 mg Eiseneinheiten:  
FERINJECT: 100 mg Eisen in 2 ml: Fr. 28.05  
VENOFER: 100 mg Eisen in 5 ml: Fr. 22.44 + 5 % IZ = Fr. 23.56  
Mit einem Innovationszuschlag von 5 % gegenüber VENOFER.  
Durchschnitt 100 mg Eisen: Fr. 25.81
- Unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 11. November 2019 mit Preisen aus A, D, DK, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

<b>MONOFER</b>	<b>APV</b>
2 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	558.53
1 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	279.26
5 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	785.15
1 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	147.30
5 x 1 ml (1 ml / 100 mg Fe)	149.15

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet.

<b>MONOFER</b>	<b>mg Fe</b>	<b>TQV</b>	<b>APV</b>	<b>APV + TQV / 2</b>	<b>pro 100 mg Fe</b>
2 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	2000	516.12	558.53	537.33	26.87
1 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	1000	258.06	279.26	268.66	26.87
5 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	2500	645.15	785.15	715.15	28.61
1 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	500	129.03	147.30	138.17	27.63
5 x 1 ml (1 ml / 100 mg Fe)	500	129.03	149.15	139.09	27.82

Zu einem durchschnittlichen FAP von Fr. 26.87 pro 100 mg Eisen.

- Zu folgenden FAP von:

<b>MONOFER</b>	<b>mg Fe</b>	<b>FAP</b>
2 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	2000	Fr. 537.33
1 x 10 ml (10 ml / 1000 mg Fe)	1000	Fr. 268.66
5 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	2500	Fr. 671.66
1 x 5 ml (5 ml / 500 mg Fe)	500	Fr. 134.33
5 x 1 ml (1 ml / 100 mg Fe)	500	Fr. 134.33

#### 5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2021.