



(20902) HYQVIA, Takeda Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2020

1 Zulassung Swissmedic

HYQVIA wurde von Swissmedic per 8. Januar 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit primären Immundefektsyndromen wie:

- Angeborener Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
- Allgemeinen variablen Immundefekten (Common variable immunodeficiency, CVID)
- Schwere kombinierten Immundefekten
- IgG-Subklassen-Mangel mit rezidivierenden bakteriellen Infekten

bei denen eine Therapie mit IVIg oder SCIg ohne Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20) nicht geeignet ist oder nicht toleriert wird.

Die Sicherheit der chronischen Anwendung der humanen rekombinanten Hyaluronidase in HyQvia wurde bei keinen anderen Erkrankungen ausser den primären Immundefektsyndromen nachgewiesen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

HYQVIA besteht aus zwei Komponenten, einer Durchstechflasche mit normalem Immunglobulin vom Menschen und einer Durchstechflasche mit rekombinanter humaner Hyaluronidase (rHuPH20). Immunglobulinpräparate werden aus einem Pool von tausenden von Spendern gewonnen. Das Enzym rHuPH20 ist ein gereinigtes, aus 447 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, das in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. In Arzneimitteln wird es als Hilfsstoff in Injektionslösungen verwendet. Subkutan injiziert erhöht die Lösung mit rHuPH20 in HYQVIA die Permeabilität des Gewebes durch Hydrolyse der Hyaluronsäure in der extrazellulären Matrix und unterstützt so die Resorption und Verteilung von Immunglobulin.

Studie 1

160603

Wasserman RL et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology 130.4 (2012): 951-957.

In diese prospektive, offene, nicht-kontrollierte, sequentielle, multizentrische Phase-III-Studie wurden Patienten >2 Jahre mit primärem Immundefektsyndrom (PID) eingeschlossen, welche mindestens 3 Monate vor Einschluss mit einer monatlichen Dosis von ≥ 300 mg/kg Immunglobulin behandelt wurden. Die Patienten (n=83) erhielten in Phase 1 über 3 Monate intravenöses Immunglobulin 10% (IGIV) gefolgt von einer subkutanen Anwendung mit rHuPH20 + Immunglobulin (IGHy) über 14 bis 18 Monate (inklusive Titration) in Phase 2. Patienten, die zuvor an der Studie 160601 teilgenommen haben, fingen direkt mit Phase 2 an. Ihre Daten zur intravenösen Anwendung aus der vorherigen Studie wurden für die Auswertung der Pharmakokinetik der vorliegenden Studie verwendet. Basierend auf der in einer Phase-

I-Studie ermittelten Bioverfügbarkeit von 92% gegenüber der intravenösen Dosis wurde eine IGHy-Dosis von 108% der intravenösen Dosis verwendet. IGHy wurde im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten alle 3 oder 4 Wochen verabreicht.

Die jährliche Rate der validierten akuten schweren bakteriellen Infektionen (VASBI) betrug 0.025 (obere Grenze des einseitigen 99% CI: 0.046) pro Patient. Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der von der FDA geforderten Wirksamkeitsschwelle von 1.0 lag, wurde der primäre Endpunkt erreicht. Die mediane Dauer der Verabreichung von IGIV betrug 91 d und von IGHy 366 d. Es wurden insgesamt 1129 IGHy-Infusionen verabreicht nach der Einstellungsphase. Die mittlere Dosis (\pm SD) von IGSC betrug 0.155 ± 0.053 g/kg pro Woche. Die jährliche Rate aller Infektionen betrug 2.97 (95% CI, 2.51–3.47) bei IGHy im Vergleich zu 4.51 (95% CI, 3.50–5.69) bei IGIV. Die Anzahl der Tage mit Antibiotika-Behandlung sank unter IGHy gegenüber IGIV von 3.15 auf 1.69 Tage.

Studie 2 160902

Wasserman RL et al. Long-term tolerability, safety, and efficacy of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. Journal of clinical immunology 36.6 (2016): 571-582.

In diese prospektive, offene, nicht-kontrollierte, sequentielle Phase-III-Studie wurden Patienten, die die Studie 160603 beendet haben, eingeschlossen. Die Patienten (n=66) erhielten IGHy (rHuPH20 + Immunglobulin) subkutan verabreicht in der gleichen Dosierung und Frequenz wie bei der Studie 160603. Die jährliche Rate der validierten akuten schweren bakteriellen Infektionen (VASBI) betrug 0.03 (obere Grenze des einseitigen 99% CI: 0.05) pro Patient. Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter der von der FDA geforderten Wirksamkeitsschwelle von 1.0 lag, wurde der primäre Endpunkt erreicht. Die jährliche Rate der VASBI betrug bei Patienten <18 Jahre 0.08 (obere Grenze des 99% CI: 0.20) und bei Patienten \geq 18 Jahre 0.01 (obere Grenze des 99% CI: 0.02).

Die Patienten erhielten insgesamt 1600 IGHy-Infusionen. Die mittlere Dosis (\pm SD) von IGSC betrug 0.156 ± 0.051 g/kg pro Woche. Die mittlere Behandlungsdauer (\pm SD) mit IGHy betrug 565.9 ± 211.8 d.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von HYQVIA wurde in 4 klinischen Studien (160602, 160603, 160902, 161101) bei 124 individuellen Patienten mit primären Immundefekten untersucht, die insgesamt 3202 Infusionen erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen von HYQVIA waren lokale Reaktionen. Die am häufigsten berichteten systemischen Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Müdigkeit und Fieber. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bis mässigem Schweregrad. Während der Gesamtexpositionszeit von 3 Jahren wurde in den Studien 160603 und 160902 keine klinisch relevanten Veränderungen an der Haut oder im subkutanen Gewebe festgestellt. Bei insgesamt 13 von 83 Patienten kam es zumindest einmal im Verlauf der Studie zur Entwicklung von Antikörpern, die an die rHuPH20 binden konnten. Kein Patient entwickelte neutralisierende Antikörper auf rHuPH20.

Medizinische Leitlinien

AWMF – Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen (2012)

Bei Primären Antikörpermangelkrankungen mit fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörper Produktion und pathologischer Infektanfälligkeit wird eine Immunglobulinsubstitutionstherapie empfohlen.

Bei einer Form von IgG-Subklassenmangel mit pathologischer Infektanfälligkeit und fehlender oder stark eingeschränkter IgG-Antikörperproduktion wird eine Immunglobulin-Substitutionstherapie empfohlen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Wirksamkeit von HYQVIA wurde in nicht-kontrollierten Studien bei Patienten mit primären Immundefektsyndromen untersucht. Es liegt kein Vergleich zu anderen Immunglobulin-Präparaten vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Mit HYQVIA konnte die Anzahl der schweren bakteriellen Infektionen auf 0.03 pro Jahr gesenkt werden. Dieser Wert ähnelt dem Wert, der bei anderen zugelassenen Präparaten aus normalem Immunglobulin vom Menschen beobachtet wurde.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es werden Packungen mit 2.5 g, 5 g, 10 g, 20 g und 30 g Immunglobulin angeboten. HYQVIA wird subkutan angewendet, zuerst wird die Lösung mit rHuPH20 infundiert und anschliessend durch dieselbe Kanüle die Immunglobulin-Lösung. Bei der Substitutionstherapie sollte die Dosierung je nach pharmakokinetischem und klinischem Ansprechen auf die Therapie individuell an jeden Patienten angepasst werden. Bei Immunglobulintherapie-naiven Patienten liegt die für die Erreichung eines Tal-spiegels von 6 g/l erforderliche Dosis bei 0.4–0.8 g/kg pro Monat. Bei mit IVIG vorbehandelten Patienten sollte HYQVIA in gleicher Dosierung und Häufigkeit verabreicht werden wie das zuvor intravenös verabreichte Immunglobulin. Bei Patienten mit einem bisherigen Dosierungsintervall von 3 Wochen kann das Intervall durch entsprechende Aufteilung der kumulativen Monatsdosis auf 4 Wochen verlängert werden. Bei mit SCIG vorbehandelten Patienten, entspricht die anfängliche HYQVIA-Dosis dieser bisher subkutan verabreichten Dosis; allerdings kann diese Dosis auf ein Intervall von 3 oder 4 Wochen angepasst werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

For the evaluation of the benefit-risk balance of HyQvia one has to take already licensed SCIG products into consideration, as the main claimed benefit of HyQvia is the extension of the infusion interval for SC replacement therapy. 78 of 83 patients achieved the same treatment interval as established for IVIG substitution, and the reduction in monthly infusion sites vs. SC administration of IG 10% alone is dramatic. The efficacy of HyQvia appears to be approximately equivalent to other licensed IG products. The convenience of extended infusion intervals with comparable clinical efficacy is offset by an increase in mainly local adverse infusion reactions. It is expected that most adult patients would accept a slight increase of local reactions in exchange for a much longer treatment interval. The uncertainties regarding the effects of anti-PH20 antibodies on the physiologic function of endogenous PH20, i.e. mainly on fertility have been adequately addressed. This includes the restriction to adult patients given the uncertainties regarding the possible future effects of anti-PH20 antibodies on fertility. Based on the available data and taking into account the SmPC / Package Leaflet and the risk management plan, reason reported above the CHMP considers the overall Benefit/Risk of HyQvia is positive.

FDA

HYQVIA met the FDA definition of efficacy and resulted in a 10-min reduction in median duration of infusion (2.13 vs. 2.33 h) compared with IVIG 10%. Short-term risks were acceptable, but potential long-term risks are unknown.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS

Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative versus les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.

Medizinischer Bedarf

Primäre und sekundäre Immunmangelsyndrome erfordern eine Substitutionstherapie mit Immunglobulinen, da die betroffenen Patienten einem erhöhten Risiko für schwer oder tödlich verlaufenden Infektionen unterliegen. Immunglobuline können intravenös, subkutan und in Ausnahmefällen intramuskulär verabreicht werden. HYQVIA ist eine zusätzliche Therapieoption, die wie IVIg alle 3 bis 4 Wochen und wie herkömmliche SCIG als Heimtherapie durch den Patienten selber angewendet werden kann. Mit HYQVIA können ein grösseres Infusionsvolumen und eine höhere Flussrate im Vergleich zu konventionellem SCIG erreicht werden. Der medizinische Bedarf ist unter Berücksichtigung der fehlenden Daten zur Langzeitsicherheit unklar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. HYQVIA soll nur bei Patienten mit primären Immundefektsyndromen, bei denen eine Therapie mit IVIg oder SCIg nicht geeignet ist oder nicht toleriert wird, eingesetzt werden. Der Stellenwert von HYQVIA in der Therapie der primären Immundefektsyndromen ist aufgrund von fehlenden Daten zur Langzeitsicherheit im Zusammenhang mit der Anwendung von rHuPH20 unklar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit primären Immundefektsyndromen wie:
 - Angeborener Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie
 - Allgemeinen variablen Immundefekten (Common variable immunodeficiency, CVID)
 - Schwere kombinierten Immundefekten
 - IgG-Subklassen-Mangel mit rezidivierenden bakteriellen Infekten
 - bei denen die Behandlung mit IVIg oder SCIg ohne rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20) nachweislich:
 - nicht toleriert wird.
 - aufgrund von schlechtem Venenzugang nicht möglich ist.
 - mit Indurationen und gesteigertem Schmerzempfinden der Haut als Folge häufigen Stechens verbunden ist.Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers.“
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für HYQVIA 1 Durchstechflasche, 2.5 g:

Präparat	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 1 g [Fr.]
CUVITRU	1 Durchstechflasche, 1 g	61.37	1 g	61.37
GAMMANORM	10 Durchstechflaschen, 1 g	589.00	1 g	58.90
HIZENTRA	1 Durchstechflasche, 1 g	58.83	1 g	58.83
IG VENA KEDRION 5%	1 Durchstechflasche, 1 g	66.00	1 g	66.00
INTRATECT 10%	1 Durchstechflasche, 1 g	66.23	1 g	66.23
KIOVIG	1 Durchstechflasche, 1 g	68.00	1 g	68.00
OCTAGAM 10%	1 Durchstechflasche, 2 g	136.00	1 g	68.00
PRIVIGEN	1 Durchstechflasche, 2.5 g	167.14	1 g	66.86
			TQV-Niveau	64.27
			TQV-Preis (FAP)	160.68

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 25. Februar 2020, Preisen aus 8 Referenzländern (A, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro; Fr. 1.27/GBP; Fr. 0.149/DKK; Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, 2.5 g	Fr. 171.14
1 Durchstechflasche, 5 g	Fr. 342.28
1 Durchstechflasche, 10 g	Fr. 687.20
1 Durchstechflasche, 20 g	Fr. 1378.70
1 Durchstechflasche, 30 g	Fr. 2070.13

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

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, 2.5 g	Fr. 165.91	Fr. 206.85
1 Durchstechflasche, 5 g	Fr. 331.82	Fr. 397.35
1 Durchstechflasche, 10 g	Fr. 663.64	Fr. 778.25
1 Durchstechflasche, 20 g	Fr. 1327.28	Fr. 1517.20
1 Durchstechflasche, 30 g	Fr. 1990.92	Fr. 2245.05