



## (20530) Idelvion, CSL Behring AG

### Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Dezember 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

Idelvion wurde von Swissmedic per 30. August 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) einschliesslich der Kontrolle und Prävention von Blutungen während chirurgischer Eingriffe.*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

##### Wirksamkeit bei der Routineprophylaxe

Die klinischen Ergebnisse, welche die Wirksamkeit für die Indikation der Routineprophylaxe belegen, umfassen die annualisierte (jährliche), spontane Blutungsrate (AsBR).

In drei Studien (2004: NCT01361126, 3001: Santagostino et al. Blood. 2016 Apr 7;127(14):1761-9 und 3002: NCT01662531) wurde das Auftreten von Blutungsepisoden während des Prophylaxe-Behandlungszeitraums aufgezeichnet und die AsBR bestimmt.

##### Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis 65 Jahre):

In der Studie 3001 zeigten Patienten (n = 19), die sowohl an der Bedarfsbehandlung als auch an der Prophylaxe-Behandlung teilnahmen, eine statistisch signifikante Reduktion der Rate an Spontan- sowie Gesamtblutungsepisoden nach der Umstellung von Bedarfsbehandlung auf die Prophylaxe-Behandlung.

Während der Bedarfsbehandlung hatten die Patienten eine mediane AsBR von 15.4 Blutungsepisoden pro Jahr pro Patient. Nach der Umstellung auf wöchentliche Prophylaxe-Behandlung betrug die mediane AsBR 0.00 Blutungsepisoden pro Jahr pro Patient. Die zugehörige mediane und mittlere prozentuale Reduktion der AsBR betrug 100 % bzw. 96.0 % (p < 0.0001).

In der Studie 3001 wurden 26 von 40 Patienten nach circa 26 Wochen mit einem 7-Tage-Prophylaxe-Schema auf ein längeres Prophylaxe-Behandlungsintervall von entweder 10 oder 14 Tagen umgestellt. In der Studie 2004 hatten Patienten, die eine wöchentliche Prophylaxe-Behandlung erhielten, eine niedrigere AsBR (Median: 1.13; n = 13) als Patienten, die nur Bedarfsbehandlung erhielten (Median: 22.2; n = 4).

##### Kinder (0 bis < 12 Jahre)

In der Studie 3002 erhielten alle 27 Patienten eine 7-Tage-Prophylaxe-Behandlung. Die mediane Gesamt-AsBR betrug 0.00 Blutungen pro Jahr pro Patient. Hinsichtlich der Wirksamkeit einer 7-Tage-Routine-Prophylaxe-Behandlung mit der medianen Dosis von 45.9 I.E./kg Idelvion wurden keine Unterschiede zwischen den zwei Altersgruppen (d. h. Patienten < 6 Jahren und Patienten von 6 bis < 12 Jahren) festgestellt. Diese Ergebnisse entsprechen der AsBR, die für die erwachsene Population dokumentiert wurde, die eine Prophylaxe-Behandlung in der Studie 3001 erhielt.

##### Wirksamkeit bei der Kontrolle und Prävention von Blutungsepisoden

Klinische Ergebnisse, welche die Indikation für die Kontrolle und Prävention von Blutungsepisoden belegen, umfassten die Anzahl der Injektionen zur Behandlung einer Blutung und die Beurteilung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt. Belege für diese Indikation stammen aus den Studien 2004, 3001 und 3002.

##### Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 bis 65 Jahre)

In den Studien 2004 und 3001 wurden Blutungsepisoden mit Idelvion behandelt (sog. Bedarfsbehandlung). Die erfolgreiche Behandlung einer Blutungsepisode wurde als das Erreichen von Hämostase mit

nicht mehr als 2 Injektionen definiert. Zusätzlich erfolgte eine Gesamtbeurteilung der hämostatischen Wirksamkeit durch die Prüfarzte mithilfe einer 4-Punkte-Skala.

In beiden Studien 2004 und 3001 hatten 65 Patienten insgesamt 443 Blutungsepisoden, die mit Idelvion behandelt wurden. Von diesen 443 Blutungsepisoden wurden 412 (93 %) mit einer einzelnen Idelvion-Injektion und weitere 26 (5.9 %) mit 2 Injektionen kontrolliert. Fünf Blutungsepisoden (1.1 %) erforderten mehr als 2 Injektionen. Die Prüfarzte beurteilten die hämostatische Wirksamkeit von Idelvion für 350 von 443 (79 %) Blutungsepisoden als ausgezeichnet, für 69 von 443 (15.6 %) Blutungsepisoden als gut, für 12 von 443 Blutungsepisoden (2.7 %) als moderat und für 1 von 443 Blutungsepisoden (0.2 %) als schlecht bzw. kein Ansprechen.

#### Kinder (0 bis < 12 Jahre)

In der Studie 3002 hatten 23 von 27 Patienten insgesamt 106 Blutungsepisoden, die mit Idelvion behandelt wurden. Die Mehrheit der Blutungsepisoden (103/106; 97.2 %) wurden mit 1 oder 2 Injektionen Idelvion erfolgreich behandelt. Drei Patienten meldeten 3 Blutungsepisoden, die mehr als 2 Injektionen zur Behandlung erforderten. Keines dieser Ereignisse wurde gemäss Protokoll behandelt (d. h. sie wurden mehr als 4 Stunden nach Beginn der Blutung behandelt). Für die meisten Blutungsepisoden, die eine Behandlung erforderten, wurde die hämostatische Wirksamkeit von Idelvion von dem Prüfarzt als entweder ausgezeichnet (78/104 Blutungsepisoden; 75.0 %) oder gut (22/104 Blutungsepisoden; 21.2 %) eingestuft. Diese Ergebnisse waren für beide Altersgruppen konsistent.

#### Wirksamkeit in der Kontrolle und Prävention von perioperativen Blutungsepisoden

Im Rahmen der drei klinischen Studien erhielten 13 Patienten Idelvion zur perioperativen Behandlung in 15 chirurgischen Eingriffen. Diese chirurgischen Eingriffe umfassten 12 Operationen bei Jugendlichen und Erwachsenen und 3 Operationen bei Kindern < 12 Jahren.

Die perioperative Faktor-IX-Substitution mit Idelvion wurde ausschliesslich als intravenöse Schnellinjektion durchgeführt. Die Blutstillung wurde anhand des unmittelbaren Wundverschlusses (intraoperative Beurteilung), anschliessend 72 Stunden nach der Operation oder bei der Entlassung des Patienten und zuletzt am Ende der Studie unter Verwendung einer 4-Punkte-Skala (ausgezeichnet, gut, ausreichend und fehlend) durch die Prüfarzte bewertet.

Bei 12 von 15 Operationen, bei denen bereits in der intraoperativen Beurteilung die hämostatische Antwort enthalten wurde, ist die Blutstillung als „ausgezeichnet“ (n = 11) bzw. als „gut“ bewertet (n = 1) worden.

Nach 72 Stunden oder bei der Entlassung aus dem Krankenhaus hatten 9 von 10 Patienten das Rating "ausgezeichnet" und 1 von 10 Patienten das Rating "gut". Es gab keine klinischen Anzeichen von thrombotischen Komplikationen.

Patienten mit Hämophilie B können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor IX (FIX) entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. Für Idelvion wurden in klinischen Studien mit 107 bereits zuvor behandelten Patienten keine Hemmkörper beobachtet. Ein zuvor nicht behandelter Patient aus einer laufenden klinischen Studie berichtete einen tiefen Titer an Hemmkörpern.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

#### Sicherheit/Verträglichkeit

Während der abgeschlossenen unkontrollierten, offenen, klinischen Studien mit Idelvion an 107 zuvor behandelten Patienten wurden 579 unerwünschte Wirkungen bei 94/107 Patienten (87.9 %) gemeldet, die insgesamt 6'480 Injektionen erhielten. Von diesen 579 Ereignissen wurden 15 Ereignisse bei 8/107 Patienten (7.5 %) in kausalen Zusammenhang mit der Verabreichung von Idelvion gebracht.

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es werden je 1 Falsche (2.5 ml) mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. und 1 Falsche (5 ml) mit 2000 I.E. in die SL aufgenommen.

Dosierung und Dauer der Substitutionsbehandlung richten sich nach dem Schweregrad des FIX- Mangels, nach Ort und Ausmass der Blutung und nach dem klinischen Zustand und Ansprechen des Patienten.

Eine I.E. der FIX-Aktivität entspricht dem FIX-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma gesunder Menschen. Die Berechnung der benötigten Dosierung von FIX beruht auf der klinischen Erfahrung, dass 1 I.E. FIX pro kg Körpergewicht die FIX-Aktivität im Plasma durchschnittlich um 1.3 I.E./dl (1.3 % des Normalwertes) bei Patienten  $\geq$  12 Jahren und um 1.0 I.E./dl (1.0 % des Normalwertes) bei Patienten  $<$  12 Jahren anhebt.

Die klinische Wirksamkeit und verschiedenen Dosisstärken wurde im Studienprogramm von Idelvion schrittweise untersucht: Pharmakokinetische Berechnungen wurden aufgrund der FIX-Aktivität mit 50 I.E./kg geprüft, berichtigt durch FIX-Aktivitäts-Daten mit Dosen von 25 und 75 I.E./kg. Dosierungsempfehlungen für die Prophylaxe in der Studie 2004 (15 - 35 I.E./kg/Woche) und on-demand Behandlungen (Initiale Dosis von 25 I.E./kg) basierten auf den erhobenen Daten. Die Dosen mussten jedoch sowohl für die Prophylaxe wie auch für Blutungsepisoden erhöht werden. Für die folgenden Studien 3001 und 3002 wurden die initialen Prophylaxisdosen auf 35 bis 50 I.E./kg erhöht und die Dosis für die on-demand Behandlung betrug mindestens 35 I.E./kg (EMA/CHMP/213825/2016).

In der Vergleichsstudie 3001 war der Median der FIX Dosen in der wöchentlichen Prophylaxe 40.3 I.E./kg (IQR, 37.6 - 50.6). In der Vorbehandlung war der mediane Verbrauch der verschiedenen FIX Präparate 256.6 I.E./kg pro Monat. Während des Prophylaxeregimes, hatten Patienten mit einer 7-tägigen Prophylaxe einen monatlichen Verbrauch von 194.7 I.E./kg ( $\emptyset$ : 44.83 I.E./kg/Woche) und bei der 14-tägigen Prophylaxe einen Verbrauch von 162.3 I.E./kg.

Laut Health Canada war der Verbrauch während der pivotalen Studie in der wöchentlichen Prophylaxe 46.61 I.E./kg (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2016-idelvion-180793-eng.php>).

Die Dosierungsempfehlung in der Swissmedic Fachinformation lautet 25 bis 40 I.E./kg ( $\emptyset$ : 32.5) einmal wöchentlich oder 50 bis 75 I.E./kg ( $\emptyset$ : 31.25 I.E./kg/Woche) alle 14 Tage.

Die Dosierungsempfehlungen der EMA entsprechen somit den, in den späteren Studien eingesetzten Dosen. Die Dosierungsempfehlung der Swissmedic entspricht den Dosen aus den ersten Studien, welche in den Folgestudien erhöht werden mussten.

#### Medizinischer Bedarf

Hämophilie B ist eine unheilbare Krankheit. Je nach Schweregrad der Hämophilie kommt es früher oder später zu lebensbedrohlichen Folgen von Blutungen. Ohne Behandlung ist die Lebenserwartung stark reduziert.

Die bisherigen Standardtherapien bestehen aus Symptombehandlung und beugen permanenten Schäden vor. FIX-Konzentrate werden bei akuten Blutungsereignissen (on-demand), zur Vorbeugung (Prophylaxe) oder im perioperativen Setting verabreicht. Der fehlende Faktor wird ersetzt, um die normale Funktion des Bewegungsapparates aufrecht zu erhalten.

In der Schweiz sind aktuell plasmatische und rekombinante FIX-Konzentrate verfügbar und andere Therapien werden in klinischen Studien geprüft. Alle FIX-Konzentrate werden intravenös verabreicht. Die aktuell verfügbaren FIX-Konzentrate müssen mehrmals wöchentlich verabreicht werden (mind. 2mal wöchentlich). Unter der Voraussetzung, dass der Patient oder seine Betreuer entsprechend geschult werden, und die Anwendung in regelmässigen Intervallen überprüft werden, kann Idelvion mittels bereitgestelltem Verabreichungsset auch zu Hause verabreicht werden.

Durch das verbesserte Plasmakonzentrations-Profil erfordert Idelvion in der Prophylaxe weniger Injektionen und eine geringere Dosis.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer 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.*  
*Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei zuvor behandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel) einschliesslich der Kontrolle und Prävention von Blutungen während chirurgischer Eingriffe.*
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Benefix, Berinin P, Immunine STIM Plus und Rixubis auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten. Im TQV wurde eine Dosierung für die Prophylaxe der schweren Hämophilie B von 35 bis 50 I.E./kg (Ø: 42.5 I.E./kg) einmal wöchentlich berücksichtigt. Es wurde darauf verzichtet, die Dosierungsempfehlung für die 10 bzw. 14-tägige Prophylaxe miteinzubeziehen. Auch die Bedarfsbehandlung wurde im TQV nicht berücksichtigt.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Befristet bis zum 1. Februar 2018.
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Flasche, 250 I.E. 2.5 ml	Fr. 578.10	Fr. 633.55
1 Flasche, 500 I.E. 2.5 ml	Fr. 1'156.20	Fr. 1'226.10
1 Flasche, 1000 I.E. 2.5 ml	Fr. 2'312.40	Fr. 2'411.20
1 Flasche, 2000 I.E. 5 ml	Fr. 4'624.80	Fr. 4'781.40