



(20527) ADYNOVI, Takeda Pharma AG

Vergütung einer neuen Indikation von ADYNOVI per 1. Mai 2024

1 Zulassung Swissmedic

Für ADYNOVI wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 23. März 2023 die folgende Indikation zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).“

ADYNOVI enthält keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von Willebrand-Faktors und ist daher nicht zur Behandlung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

(gemäss Fachinformation)

Der Faktor-VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen.

Wird einem Hämophilie Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet sich dieser im Blutkreislauf an den endogenen von-Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um.

Dieses setzt dann Fibrin aus Fibrinogen frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung (verbunden mit dem X-Chromosom) der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Die Faktor VIII-Plasmaspiegel werden durch die Substitutionstherapie erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

ADYNOVI (pegylierter rekombinanter menschlicher Faktor VIII) enthält den ADVATE Wirkstoff (Octocogum alfa, rekombinanter menschlicher Faktor VIII) in voller Länge welches aus 2332 Aminosäuren (Molekulargewicht (MW) ca. 280 kD) besteht und mit Polyethylenglycol (PEG) (MW 20 kD) konjugiert wurde.

Die therapeutische Aktivität von ADYNOVI wird von ADVATE abgeleitet. ADVATE wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

Das ADVATE Molekül wird dann kovalent mit PEG konjugiert, welches die Lysinreste als Zielgruppe anstrebt. Die funktionelle Gruppe PEG wird an den ADVATE Wirkstoff konjugiert, um die Plasmahalbwertszeit durch Verminderung der LRP-1 Rezeptorvermittelten Clearance des Faktor VIII Moleküls zu erhöhen.

Standard of Care

Hämophilie A ist eine rezessiv vererbte Erkrankung des X-Chromosoms mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 5.000 Männern. Die Diagnose basiert auf einem Mangel an Faktor VIII; der Schweregrad der Krankheit verläuft parallel zum Faktor-VIII-Spiegel, wobei das Spektrum von Patienten, die ein normales Leben führen, bis hin zu solchen reicht, die häufig im Krankenhaus behandelt werden müssen. Die klinische Ausprägung ist durch Blutungsepisoden gekennzeichnet, die entweder spontan oder als Folge eines Unfalls oder eines chirurgischen Traumas auftreten, vor allem submukös, intraartikulär oder intramuskulärer Natur.

Hämophilie A-bedingte Blutungsepisoden werden mit Faktor VIII-Substitution behandelt. Bei der Behandlung der Hämophilie gibt es zwei Haupttherapieformen: die vorbeugende Behandlung (Prophylaxe; PPX) und die episodische Behandlung (bei Bedarf, On Demand, OnD). Die PPX Behandlung wird heute für alle Hämophilie-Subtypen empfohlen.

Die schwerwiegendste Komplikation bei der Behandlung von HA ist die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen FVIII, die den Patienten resistent gegen eine Ersatztherapie machen. Zuvor unbehandelte Patienten (PUPs) mit schwerer HA haben die höchste Inzidenz der Inhibitorentwicklung, die bei 30-40 % bei aus Plasma gewonnenen Produkten (pdFVIII) und rhFVIII berichtet wird.

In der Schweiz zugelassene und vergütete Präparate mit rekombinantem Faktor VIII sind REFACTO AF FUSENGO, ADVATE, KOVALTRY, NOVOEIGHT, NUWIQ, ELOCTA, AFSTYLA, JIVI, ESPEROCT und OBIZUR.

In der Schweiz zugelassene Präparate mit Faktor VIII vom Menschen (Blutprodukte) sind IMMUNATE S/D, BERIATE, HAEMATE P und HAEMOCTIN.

Alternativen umfassen Bypassing Agents wie FEIBA und NOVOSEVEN oder die Prophylaxe mit alternativem Wirkmechanismus wie HEMLIBRA.

Studienlage

Die klinische Wirksamkeit von ADYNOVI wurde in einer prospektiven, multizentrischen open-label-Phase 2/3-Studie gezeigt

Robert F. Sidonio Jr et al. (2023) Immunogenicity, safety, and efficacy of rurioctocog alfa pegol in previously untreated patients with severe hemophilia A: interim results from a phase 3, prospective, multicenter, open-label study, Expert Review of Hematology, 16:10, 793-801, DOI: [10.1080/17474086.2023.2247160](https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2247160)

Interim Analyse der prospektiven, multizentrischen, offenen Phase-3-Studie an zuvor unbehandelten Patienten < 6 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII < 1 %).

Intervention:

Die Patienten erhielten entweder eine Bedarfsbehandlung mit einer Dosis intravenösem Rurioctocog alfa pegol von 10 - 50 I.E./kg, bis zu 80 I.E./kg oder eine prophylaktische Behandlung mit einer mindestens einmal wöchentlichen Dosis von 25 - 50 I.E./kg, die auf 80 I.E./kg erhöht werden konnte.

Die Prophylaxe wurde vor dem Alter von 3 Jahren oder nach maximal 2 Gelenkblutungen begonnen, je nachdem, was zuerst eintrat.

Diese im Protokoll festgelegte Interim Analyse wurde durchgeführt, nachdem 50 Patienten ≥ 50 Eds (Exposure Days) absolviert hatten, ohne einen FVIII-Inhibitor zu entwickeln, oder zu irgendeinem Zeitpunkt einen bestätigten FVIII-Inhibitor entwickelt hatten.

Die Zwischenauswertung umfasste 59 Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten hatten. Von den 59 behandelten Patienten wurden 52 in die Primäranalyse der Bildung von Inhibitoren eingeschlossen.

Ausschlusskriterien:

Patienten mit nachweisbaren hemmenden FVIII-Antikörpern beim Screening oder einer Vorgeschichte mit hemmenden FVIII-Antikörpern vor dem Screening ($\geq 0,6$ Bethesda-Einheiten) waren nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz der Entwicklung von FVIII-Inhibitoren.

Die Inzidenz der Entwicklung von FVIII-Inhibitoren wurde anhand des 95%-KI der Clopper Pearson Exact Methode für den Anteil der Patienten berechnet, die während der Studie FVIII-Inhibitoren entwickelten.

Von den 59 behandelten Patienten wurden 52 in die Primäranalyse der Bildung von Inhibitoren eingeschlossen, darunter 10 Patienten, bei denen es zur Bildung von Inhibitoren kam (19,2 %).

Sekundäre Endpunkte:

Zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit und Wirksamkeit (jährliche Blutungsrate (annualized bleeding rate [ABR]) und hämostatische Wirksamkeit).

Auf der Basis eines mittleren generalisierten linearen Modells (GLM) mit negativer Binomialverteilung betrug der Punktschätzer (95%-KI) der jährlichen Gesamtblutungsrate für die Gruppen unter Behandlungsbehandlung und unter prophylaktischer Behandlung 3,2 (1,6–6,3) bzw. 3,2 (2,0–5,0).

Bei den meisten Blutungen war lediglich eine Infusion erforderlich (77,7 %).

Bei Blutungsstillung wurde die hämostatische Wirksamkeit von den Patienten oder Betreuungspersonen als exzellent (32,7 %) oder gut (27,1 %) bewertet. Es ist zu beachten, dass die hämostatische Wirksamkeit bei der Blutungsstillung bei 36,8 % der Blutungen nicht bewertet wurde.

Sicherheit / Verträglichkeit

Poster Abstracts:

Overall, 52 (88.1%) patients receiving rurioctocog alfa pegol experienced a total of 283 AEs, and 13 patients experienced 14 rurioctocog alfa pegol-related AEs (including 10 SAEs). SAEs occurred in 24 patients, 10 of whom experienced 10 treatment-related SAEs of FVIII inhibitor development.

Medizinische Leitlinien

WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA 3rd Edition - Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. Haemophilia. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

6.1 Introduction

Prophylaxis with clotting factor concentrates (CFCs) is referred to as regular replacement therapy; it stands in contrast to episodic replacement therapy (also known as on-demand therapy), which is defined as the administration of CFCs only at the time of a bleed. Episodic therapy, regardless of the doses used, while essential in reducing the pain and debilitating impact of individual bleeds, does not alter the bleeding profile significantly and hence does not change the natural history of hemophilia leading to musculoskeletal damage and other complications due to bleeding.

Therefore, the use of prophylaxis is always recommended over episodic therapy. In countries with healthcare constraints and for patients with limited access to CFCs, less intensive prophylaxis regimens may be used.

Primary prophylaxis is defined as:

Regular continuous prophylaxis started in the absence of documented joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and before the second clinically evident joint bleed and 3 years of age

Recommendation 6.1.2:

For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease.

→ 6.2 | Benefits of prophylaxis

Recommendation 6.2.1:

For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.

Remark: In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future.

Leitlinie Hämophiliebehandlung in Österreich – Pabinger et. al., Österreichische Hämophilie Gesellschaft, Januar 2015

Spezielle Aspekte der Prophylaxe und Therapie bei Kindern mit schwerer Hämophilie

Ein Beginn einer prophylaktischen Faktorsubstitution in der Behandlung im ersten bis zweites Lebensjahr bei schweren Hämophilen (wenn möglich jedenfalls vor dem ersten oder zweiten dokumentierten Blutungsereignis) führt zu weniger Gelenksblutungen, weniger konsekutiven Arthropathien und zu einer deutlich höheren Lebensqualität.

Als primäre Prophylaxe ist die Faktorsubstitution vor Auftreten einer zweiten Gelenksblutung definiert. Sie wird individuell begonnen, meist zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat.

Ein Beginn der Prophylaxe vor Erreichen des 1. Lebensjahres führt weder zu einer Senkung noch zu einer Erhöhung des Hemmkörperisikos.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direktvergleichenden Studien von ADYNOVI mit anderen Arzneimitteln vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Swissmedic Fachinformation:

Diese Zwischenergebnisse bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit, die in den Studien mit pädiatrischen, jugendlichen und erwachsenen vorbehandelten Patienten gezeigt wurden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Die empfohlene Dosierung gemäss Fachinformation beträgt 40-60 I.E./kg Körpergewicht zweimal wöchentlich bei Kindern (< 12 Jahren). Die gebrauchsfertige Zubereitung soll unmittelbar nach Rekonstitution verwendet werden.

Bei der neuen Indikation handelt es sich überwiegend um männliche Neugeborene (0-3 Jahre).

Alter	Gewicht [kg]	40-60 I.E./kg [mg]	Benötigte Packungen
1 Monat ¹	4,49	224.50	1 x 250 IE, 1 Stk
12 Monate ¹	10,03	501.50	1 x 500 IE, 1 Stk + 1x 250 IE, 1 Stk
24 Monate ¹	12,68	634.00	1 x 500 IE, 1 Stk + 1 x 250 IE, 1 Stk

¹ Perzentile für Körpergewicht (in kg) bei Jungen im Alter von 0 Monate bis 18 Jahre (KiGGS 2003 – 2006, Perinataldaten 1995 – 2000) [Voigt et al 2006, Geburtsh Frauenheilk, 66: 956–970, Robert-Koch-Institut, P50b (median)]

3 Jahre ¹	15,03	751.50	1 x 1000 IE, 1 Stk
----------------------	-------	--------	--------------------

Mit den angebotenen Packungsgrößen kann auch die Patientengruppe der erweiterten Indikation mit mehr oder weniger grossem Verlust abgedeckt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients 12 years and above with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency)

However, unfavorable effects associated with accumulation of PEG in the choroid plexus of the brain or other tissues or impairment of neural development might only become symptomatic after long-term exposure over several years. No supportive safety data from other pegylated products intended for chronic use are available for the pediatric population. With regards to children below 12 years, at present there is not enough data to conclude and the company should provide additional efficacy and safety data with special considerations on dosing intervals and dosing regimen showing efficacy with even lesser injections. Therefore, the indication in the entire pediatric population cannot be granted.

FDA

Indicated in children and adults with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes
 - Perioperative Management
 - Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes
- Limitation of Use

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA

Zugelassenes Anwendungsgebiet: *Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)*

HAS

ADYNOVI a l'AMM dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A à partir de 12 ans.

Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie A en raison d'incertitudes sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus et en l'absence de données démontrant qu'ADYNOVI apporte un bénéfice par rapport aux alternatives disponibles.

TLV

Adynovi ist zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (Hämophilie) ab zwölf Jahren zugelassen.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz zugelassene und vergütete humane rekombinante Faktor-VIII-Substitutionsprodukte bei unbehandelten Patienten sind ADVATE, KOVALTRY, OCTANATE, REFACTO, NOVOEIGHT, NUWIQ und ESPEROCT sowie Präparate mit Faktor VIII vom Menschen (Blutprodukte) IMMUNATE S/D, BERIATE, HAEMATE P und HAEMOCTIN.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells:
Die Zulassungsinhaberin verzichtet auf 35% des voraussichtlichen Gesamtumsatzes durch die neue Indikation. Aufgrund des von der Zulassungsinhaberin prognostizierten Gesamtumsatzes erfolgt eine prozentuale Senkung des FAP über sämtliche Packungen um **1.84%**,

- die Anwendung des Prävalenzmodells wird zudem der Auflage verknüpft, dass eine Rückvergütung von 35% der Mehreinnahmen und eine entsprechende weitere Preissenkung erforderlich werden, wenn die die von der Zulassungsinhaberin einzureichende Gesamtumsatz (IQVIA Zahlen APO/SD/SPI) den prognostizierten Gesamtumsatz nach 24 Monaten überschreitet.

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub 250 IE c. Solv Set 2 ml, 1 Stk	Fr. 217.59	Fr. 264.30
Trockensub 500 IE c. Solv Set 2 ml, 1 Stk	Fr. 435.19	Fr. 487.55
Trockensub 1000 IE c. Solv Set 2 ml, 1 Stk	Fr. 870.38	Fr. 934.05
Trockensub 1500 IE c. Solv 2 ml, 1 Stk	Fr. 1'305.55	Fr. 1'380.55
Trockensub 2000 IE c. Solv Set 5 ml, 1 Stk	Fr. 1'740.73	Fr. 1'827.05
Trockensub 3000 IE c. Solv 5 ml, 1 Stk	Fr. 2'611.10	Fr. 2'720.05

- 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.“

- mit folgender Auflage:

Auflage Prävalenzmodell: Die Änderung der Indikation wird mit der Auflage verbunden, dem BAG bis spätestens am 30. April 2026 die Gesamtumsatzzahlen (inkl. Mehrumsatz) einzureichen. Übersteigt der tatsächliche Gesamtumsatz den von der Zulassungsinhaberin angegebenen voraussichtlichen Gesamtumsatz, verpflichtet das BAG die Zulassungsinhaberin zur Rückerstattung von 35% der erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG und einer weiteren angemessenen Preissenkung.