



## (20571) CUVITRU, Baxalta Schweiz AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1.1.2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

CUVITRU wurde von Swissmedic per 14. Oktober 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Substitutionstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei:

- Primären Immundefizienzkrankheiten mit eingeschränkter Antikörperbildung.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infekte bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen die prophylaktische Behandlung mit Antibiotika gescheitert oder kontraindiziert ist.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierende bakterielle Infekte bei Patienten mit multiplem Myelom (MM).
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten vor und nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).“

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

CUVITRU ist eine subkutane Immunglobulin (Ig)-G-Therapie zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Antikörpermangelsyndrom. Immunglobulin vom Menschen enthält die IgG-Antikörper, die in der Normalbevölkerung vorhanden sind. Es wird in der Regel aus gepooltem Plasma von mindestens 1'000 Spendern hergestellt. Die Verteilung der IgG-Subklassen entspricht nahezu der des natürlichen menschlichen Plasmas.

Adäquate Dosen dieses Arzneimittels können abnormal verminderte Immunglobulin-G-Spiegel wieder auf den Normbereich anheben.

Die Zulassungsinhaberin hat die folgenden drei Studien eingereicht:

**Studie 1: Borte M et al. Safety and Tolerability of Human Immunoglobulin G, 20%, Administered Subcutaneously (SCIG 20%): Final Analysis of a Phase 2/3 Study in Patients with Primary Immunodeficiencies in Europe. Poster presented at the 2015 International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC); Budapest, Hungary; November 5-6, 2015. Publikation in Vorbereitung.**

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht-kontrollierte und multizentrische Phase II/III Studie. Diese Studie bestand aus zwei Phasen. In der ersten Phase wurden die Patienten in die folgenden 2 Kohorten eingeteilt:

- *Arm 1:* Patienten, die während 3 Monaten in Intervallen von 3 oder 4 Wochen IVIG 10% erhielten
- *Arm 2:* Patienten, die während 3 Monaten in Intervallen von 1 oder 2 Wochen SCIG 16% erhielten.

Insgesamt waren in beiden Armen 49 Patienten eingeschlossen. In der Phase 2 erhielten die Patienten während 12 Monaten in wöchigen Intervallen SCIG 20%. In dieser Phase wurden 48 Patienten behandelt, 45 Patienten haben die Phase 2 abgeschlossen.

Der primäre Endpunkt in der Studie, die jährliche Rate an bestätigten, akuten, schwerwiegenden bakteriellen Infektionen (VASBI), wurde erreicht. Sie betrug unter SCIG 20% 0.022 und unter IVIG 10% oder unter SCIG 16% lag der kombinierte Wert bei 0.083 ( $p < 0.0001$ ).

Als sekundäre Endpunkte wurden die Rate aller Infektionen, die IgG Talspiegel, Pharmakokinetik und die Lebensqualität sowie die Therapiezufriedenheit betrachtet.

Die Rate aller Infektionen unter SCIG 20% betrug 4.38 pro Patientenjahr und war damit im 12-Monats-Wirksamkeits-Beobachtungszeitraum tiefer als die Rate unter SCIG 16% (8.92) und unter IVIG 10% (6.29).

Der gemessene IgG Talspiegel wies im Vergleich von IVIG 10% oder SCIG 16% zu SCIG 20% keine merklichen Änderungen auf. Das geometrische Mittel der Phase 2 lag während der 6-wöchigen Messung bei 8.73 g/L (95% CI: 8.13 - 9.38 g/L).

Ebenfalls wurde die PK untersucht. Das Verhältnis des geometrischen Mittels von AUC/Woche für IgG unter IGSC 20% Behandlung versus IGIV 10% Behandlung ( $n=16$ ) betrug 0.82 (95% CI, 0.77-0.88).

Das mediane Peak Serum Ig Level ( $C_{max}$ ) war tiefer für IGSC 20% (9.8 g/L) als für IGIV 10% (aus dem subkutanen Gewebe 15.4 g/L), welche konsistent mit einer langsamen Absorption aus dem subkutanen Gewebe in die Zirkulation und einer niedrigeren IGSC Dosierung während der Zeit verabreicht. Andererseits – bedingt durch die kürzeren Applikationsintervalle – lag  $C_{min}$  bei SCIG 20% höher als bei IVIG 10% (8.0 g/L vs. 6.6 g/L). Konsequenterweise können mit SCIG 20% stabilere IgG-Serumspiegel erreicht werden als mit IVIG 10%.

Lebensqualität und Therapiezufriedenheit wurden mittels dem PEDS-QL-Fragebogen, SF-36-Umfrage und EQ-5D Health Fragebogen ermittelt. Dabei wurde keine statistisches Resultate zwischen dem Behandlungsstart der Periode 2 und dem Ende der Studie beobachtet, hingegen indizierten die Werte einen Trend der Verbesserung für alle Altersgruppen. Die Mehrheit der Patienten (42/48) gab an, dass sie SCIG 20% bevorzugen und die Behandlung fortsetzen würden. 21/25 (84%) der Patienten  $\leq 13$  Jahre und 21/23 (91.3%) der Patienten  $> 13$  Jahre bevorzugten IGSC 20% gegenüber alternativen Behandlungsmethoden. Die Mehrheit der Patienten „gefällt“ oder „gefällt sehr fest“ die Einfachheit der Administration (87.5%), der weniger komplexe Administrationsprozess (75%), den totalen Zeitverbrauch für die Behandlung pro Monat (79.2) und die Gesamtzufriedenheit (89.6%) mit der IGSC 20% Behandlung.

## **Studie 2: Suez D et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20% in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. Journal of Clinical Immunology: Publikation wurde akzeptiert.**

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht-kontrollierte, zweiphasige und multizentrische Phase II/III Studie. In der Phase 1 wurden die Patienten in die zwei folgenden Kohorten eingeteilt:

- *Arm 1:* Patienten, die während mindestens 3 Monaten in Intervallen von 3 Wochen IVIG 10% erhielten
- *Arm 2:* Patienten, die während mindestens 3 Monaten in Intervallen von 4 Wochen IVIG 10% erhielten

In der Phase 2 wurde SCIG 20% wöchentlich mit 145% der Dosis aus Phase 1 während ca. 12-16 Wochen eingesetzt. In der Phase 3 wurde SCIG 20% wöchentlich mit angepasster Dosis (falls nötig) während 12 Wochen gegeben. Ebenfalls wurde die Bestimmung der IgG-Talspiegel in Woche 9 durchgeführt. Bei der Phase 4 wurde SCIG 20% wöchentlich mit individueller Dosis ca. 40 Wochen verabreicht.

Dabei wurde der primären Endpunkt VASBI erreicht: Dieser betrug unter SCIG 20% 0.012 (obere Grenze des einseitigen 99 % Konfidenzintervalls: 0.024) pro Patient und Jahr und lag damit signifikant unter der von FDA und EMEA erforderlichen Wirksamkeitsschwelle von 1.0 ( $p < 0.0001$ ).

Die sekundären Endpunkte beinhalteten die Rate aller Infektionen pro Patientenjahr, IgG Serumlevel, die Lebensqualität und die Zufriedenheit mit der Behandlung.

Die Rate aller Infektionen unter SCIG 20% war 2.41 (95% CI, 1.89-3.03) und mit IVIG 10% 3.86 (95% CI, 2.77-5.22) pro Patientenjahr. Über die Studie konnten die IgG Serumlevels der behandelten Patienten mit der wöchentlichen Gabe von SCIG 20% beibehalten werden.

Die explorativen Endpunkte bezüglich Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung zeigten alle einen positiven Trend gegenüber IVIG 10%: signifikante Verbesserungen konnten für den Life Quality

Index bezüglich Beeinträchtigung durch die Behandlung ( $p=0.008$ ) und Annehmlichkeit der Behandlung (TSQM-9;  $p < 0.001$ ) im Vergleich zu IVIG ermittelt werden.

**Studie 3: Wasserman R et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease; J Clin Immunol;2011:323-31.**

Es handelt sich um eine prospektive, offene, nicht-kontrollierte und multizentrische Phase II/III Studie. Die Studie bestand aus 4 Phasen plus einer optionalen Verlängerungsphase. Die Phasen sind untenstehend zusammengefasst:

- Phase 1: Alle Patienten erhielten IVIG, 10% (alle 3 oder alle 4 Wochen) für 13 Wochen mit der vorherigen Dosierung vor Studienstart.
- Phase 2: Alle Patienten erhielten wöchentlich subkutan IVIG 10% Infusionen für 12 Wochen in einer Dosis, die äquivalent mit 130% der IV Dosis aus Phase 1 war.
- Phase 3: Alle Patienten wurden subkutan für 6 Wochen mit einer „bereinigten Dosis“ (im Verhältnis zur IV Dosis). Die bereinigte Dosis wurde auf der Grundlage der PK Werte ermittelt, die Daten von den ersten 15 Patienten in Studie Phase 1 und 2 im Alter  $> 12$  Jahren umfasste.
- Phase 4: Alle Patienten erhielten für 12 Wochen subkutane IGIV 10% Infusionen. Die Dosis wurde in Abhängigkeit von den IgG Talspiegeln aus Phase 1 und 2 ermittelt.
- Phase 5: Optionale Verlängerungsphase

49 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon wurden 47 Patienten (Alter: 3-77 Jahre; davon waren 14 Patienten  $>2$  und  $<12$  Jahre, 35 Patienten  $\geq 12$  Jahre) behandelt.

Die Studie zeigte auf, dass die subkutane Dosis 137.3% der IV Dosis betragen muss (bei Patienten  $\geq 12$  Jahre), um eine pharmakokinetische Äquivalenz von IVIG 10% bei intravenöser und subkutaner Anwendung zu erreichen (gemessen anhand der AUC). Bei Patienten im Alter von 2 bis  $<12$  Jahren, bei denen die Bioverfügbarkeit von IgG über die IgG Talspiegel bestimmt wurde, waren die Talspiegel (Median) in allen Altersgruppen wie erwartet während der wöchentlichen SC Ersatztherapie höher als im Vergleich zur IV Anwendung.

Die jährliche Rate an bestätigten, akuten, schwerwiegenden bakteriellen Infektionen (VASBI) während der SC Behandlung mit IGSC 10% betrug 0.067 und die obere Grenze des einseitigen 99% Konfidenzintervalls war 0.134. Die gesamte Infektionsrate während der IGSC 10%-Behandlung betrug 4.1 pro Patient und Jahr. 12 Patienten (25.5%) nahmen während der Behandlung prophylaktisch ein Antibiotikum und 36 Patienten (76.6%) nahmen therapeutische Antibiotika. Der Durchschnitt der prophylaktischen Antibiotika-Therapie betrug 12.9 und 27.3 Tage der therapeutischen Antibiotika-Therapie pro Patientenjahr. 25 Patienten (53.2%) verpassten einen Tag oder mehr der Arbeit oder der Schule mit einem Durchschnitt von 4 Tagen pro Patientenjahr. Kein Patient musste aufgrund einer Infektion während der Behandlung hospitalisiert werden.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Gelegentlich können unerwünschte Reaktionen wie Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Erbrechen, allergische Reaktionen, Übelkeit, Arthralgie, niedriger Blutdruck und leichte Rückenschmerzen auftreten.

In seltenen Fällen können Immunglobuline vom Menschen einen plötzlichen Blutdruckabfall verursachen und in Einzelfällen kann ein anaphylaktischer Schock auftreten, auch wenn der Patient bei früheren Verabreichungen keine Überempfindlichkeit gezeigt hat.

Lokale Reaktionen an der Infusionsstelle: Schwellung, Berührungsempfindlichkeit, Rötung, Verhärtung, lokale Erwärmung, lokale Schmerzen, Juckreiz, Hämatom und Hautausschlag treten häufig auf.

Die Sicherheit der subkutanen Verabreichung von CUVITRU wurde in zwei prospektiven open-label, nicht kontrollierten multizentrischen Studien an 112 Patienten mit primärer Immundefizienz (PID) durchgeführt. Die Mehrheit (98.8%) der lokalen unerwünschten Wirkungen waren von milder Intensität.

Bei einem Patienten wurde die Behandlung wegen einer lokalen unerwünschten Wirkung (Schmerz) unterbrochen.

### **Dosisstärken/Packungsgrößen/Dosierung**

Gemäss der Fachinformation muss eine individuelle Dosierung für jeden Patienten in Abhängigkeit von den Talspiegeln und der klinischen Antwort bei einer Substitutionstherapie erfolgen.

Die Dosierung sollte so eingestellt werden, dass ein IgG-Talspiegel (gemessen vor der nächsten Infusion) von mindestens 5-6 g/L aufrechterhalten werden kann und darauf abzielen, sich innerhalb des Serumreferenzintervalls für IgG für das entsprechende Alter zu befinden.

Eine Initialdosis („Loading Dose“) von mindestens 0.2-0.5 g/kg (1-2.5 ml/kg) Körpergewicht (KG) kann erforderlich sein. Es kann nötig sein, diese im Laufe von verschiedenen Tagen als maximale Tagesdosis von 0.1-0.15 g/kg KG aufzuteilen. Nachdem ein Gleichgewicht des IgG-Plasmaspiegels erreicht wurde, werden wiederholte Erhaltungsdosen verabreicht mit Dosierungsintervallen von einmal täglich bis einmal alle zwei Wochen, um eine Gesamtmonatsdosis von ca. 0.3-1.0 g/kg zu erreichen. Es kann erforderlich sein, jede Einzeldosis an verschiedenen anatomischen Stellen zu verabreichen.

Der Talspiegel sollte gemessen und im Zusammenhang mit der Infektionsinzidenz beurteilt werden. Es kann erforderlich sein, die Dosierung zu erhöhen und höhere Talspiegel anzustreben, um die Infektionsrate zu reduzieren.

Beim Übergang von anderen subkutanen oder intravenösen Immunglobulinprodukten können sich die Talspiegel ändern und eine Dosisanpassung notwendig machen.

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) ist nicht anders als diejenige bei Erwachsenen. Sie wird durch das Körpergewicht bestimmt und dem klinischen Ergebnis bei Substitutionstherapien angepasst.

CUVITRU ist in Packungsgrößen von 5 ml, 10 ml, 20 ml und 40 ml erhältlich.

### **Medizinischer Bedarf**

Antikörpermangelsyndrome sind Erkrankungen, die zu einer erhöhten Anfälligkeit bzw. zu rezidivierenden Infektionen führen und in primäre und sekundäre Immunmangelerkrankungen unterschieden werden. Sekundäre Immundefizienz-Erkrankungen sind auf Mängel in der humoralen und/oder zellvermittelten Immunität zurückzuführen. Primäre Immunmangelerkrankungen (PID) wurden bis vor kurzem als seltene Krankheiten betrachtet und beeinträchtigen nach aktuellen Schätzungen bis zu 1/1200 Menschen weltweit.

Zu den therapeutischen Optionen für die Behandlung von Infektionen bei PID gehören Standard-Antibiotika-Behandlungen und Verabreichung von IgG als Ersatztherapie. Der Antikörperersatz kann entweder intramuskulär (IM), intravenös (IV) oder subkutan (SC) erfolgen. Weitere therapeutische Optionen für die Behandlung von PID sind die Transplantation aus Knochenmark isolierten Stammzellen und die Gentherapie.

Derzeit sind die meisten IgG-Produkte zur IV-Verabreichung zugelassen, obwohl in den letzten Jahren die subkutane Anwendung an Bedeutung gewonnen hat. Wenn wöchentlich oder zweiwöchentlich verabreicht, führen subkutan angewendete Präparate – im Vergleich zu monatlich intravenös infundierten Präparaten - zu tendenziell höheren Tal-Serum-IgG-Konzentrationen.

## **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 Limitierung

*„Zur Behandlung des Antikörpermangelsyndroms. Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers.“*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit SL aufgeführten subkutan anzuwendenden IgG-Arzneimittel GAMMANORM, HIZENTRA und SUBCUVIA auf der Grundlage der therapeutischen Äquivalenz.

- Ohne Innovationszuschlag
- Zum folgendem Preis:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
200 mg/ml Injektionslösung à 5 ml (1 g/5 ml)	Fr. 62.20	Fr. 87.80
200 mg/ml Injektionslösung à 10 ml (2 g/10 ml)	Fr. 124.40	Fr. 159.20
200 mg/ml Injektionslösung à 20 ml (4 g/20 ml)	Fr. 248.80	Fr. 302.00
200 mg/ml Injektionslösung à 40 ml (8 g/40 ml)	Fr. 497.60	Fr. 587.65