



(20609) AFSTYLA, CSL Behring AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2017

1 Zulassung Swissmedic

AFSTYLA wurde von Swissmedic per 7. April 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel) AFSTYLA ist nicht zur Behandlung von von-Willebrand-Krankheit (vWD) indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (1001, NCT01486927) – Mahlangu J et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase I/III multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 2016; 128(5): 630-635 sowie Klamroth R. et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2016; 1-9

Es handelt sich um eine offene, multizentrische Phase I/III-Studie. Diese besteht aus drei Teilen plus einem optionalen Teil. Diese sind wie folgt aufgeteilt:

Teil 1: Crossover-Vergleich von einer Einzeldosis (50 IE/kg) AFSTYLA und ADVATE bezüglich der Pharmakokinetik (PK) durchgeführt. PK-Proben wurden vor der Injektion und zu mehreren Zeitpunkten bis 72 Stunden nach jeder Verabreichung genommen.

Teil 2: Bedarfsbehandlung (on-demand): Die Verschreibungen zur Behandlung der Patienten mit der Bedarfsbehandlung lehnt sich an die World Federation of Hemophilia (WFH)-Empfehlungen für die Behandlung der unterschiedlichen Typen der Blutungslokationen und -Intensitäten. Die Dosierung konnte während der Studie angepasst werden, sofern dies notwendig war. Es war den Patienten nicht erlaubt, von der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxe zu wechseln.

Teil 3: Routineprophylaxe: 20-40 IE/kg alle 2 Tage oder 20 bis 50 IE/kg zwei- bis dreimal wöchentlich, oder mit einer Dosis und Häufigkeit, die durch den Prüfarzt bestimmt wurde. Es war den Patienten nicht erlaubt, von der Prophylaxe zur Bedarfsbehandlung zu wechseln.

Optionaler Teil: Für Patienten, die operiert werden mussten, wurde die Dosierung individualisiert, abhängig vom Operationstyp und vom klinischen Zustand des Patienten, mit der eine durch die WFH empfohlene FVIII-Aktivität erreicht und erhalten wird.

Lonococog alfa zeigte eine längere mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$: 14.5 vs. 13.3 h), tiefere mittlere Clearance (CL: 2.64 vs. 3.68 ml/h/kg), höhere mittlere Verweildauer (residence time: 20.4 vs. 17.1 h)

und grössere mittlere Fläche unter der Kurve (AUC: 2090 vs. 1550 IU h/dl: 35% grösser) als Octocog alfa (ADVATE).

Die Prophylaxe reduzierte die jährliche spontane Blutungsrate (**AsBR**) auf null (Median) und die Gesamt-**ABR** auf 1.14 (Median). Die Mehrheit (91.1%) der spontanen Blutungen traten im Gelenk auf. Im Vergleich zur Bedarfsbehandlung resultierte die Prophylaxe in einer statistisch signifikanten Reduktion der AsBR ($p < 0.0001$).

In der **chirurgischen** Subgruppe (n=13) erreichte die **Prophylaxe** mit AFSTYLA eine Behandlungserfolgsrate von 100% (93.8% exzellent bis 6.3% gut) in sechzehn nicht notfallbedingten operativen Eingriffen, die eine allgemeine, spinale oder regionale Anästhesie erforderten. Der mediane Verbrauch von AFSTYLA betrug 89.36 IE/kg (Bereich: 40.45 bis 108.58 IE/kg).

Studie 2 (3002, NCT02093897) – Stashyshyn O. et al. rVIII-SingleChain, results of the pivotal efficacy data from a phase III PK, efficacy and safety clinical study in children less than 12 years of age with severe hemophilia A, WFH, 2016 (Poster), Stashyshyn O. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial sowie FDA Clinical Review 2016 STN: 125591/0

Es handelt sich um eine multizentrische, offene Phase-III-Studie. Im Rahmen der Studie wurde zunächst eine PK-Evaluierung durchgeführt. PK-Proben wurden vor der Injektion und zu mehreren Zeitpunkten bis zu 48 h danach genommen. Nach der letzten Probe startete die Behandlungsperiode.

Für die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit wurden die Patienten der Prophylaxe (15 bis 50 IE/kg jeden zweiten Tag oder zwei- bis dreimal pro Woche oder nach Ermessen des Prüfarztes) oder der Bedarfsbehandlung (gleiche Dosis wie mit dem vor der Studie angewendeten FVIII-Präparat für dieselbe Blutungsart) zugeteilt.

In der Studie wurden 84 Knaben (0 bis <6 Jahre: n=35; ≥6 bis <12 Jahre: n=49) mit schwerer Hämophilie A wurden eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 6.6 Jahre.

Für die PK-Periode wurde 50 IE/kg rVIII-SingleChain gegeben und für die Behandlung 15 bis 50 IE/kg zur Prophylaxe jeden zweiten Tag bzw. zwei- bis dreimal pro Woche oder nach Ermessen des Prüfarztes; oder als Bedarfsbehandlung (gleiche Dosis wie mit dem vor der Studie angewendeten FVIII-Präparat für dieselbe Blutungsart).

Der primäre Endpunkt war die homöostatische Wirksamkeit. Insgesamt erforderten 347 Blutungsepisoden eine Behandlung. Die gesamte **Behandlungserfolgsrate** definiert als exzellent oder gut lag bei 96.3% (95% KI: 91.3% bis 98.4%).

39 Kinder nahmen an der **PK**-Untersuchung teil (0 bis <6 Jahre: n=20; ≥6 bis <12 Jahre: n=19).

Die PK-Werte für die jüngeren und älteren Kinder waren wie folgt:

PK-Parameter	0 bis <6 Jahre: n=20	≥6 bis <12 Jahre: n=19
AUC _{inf} (IE*h/dl)	1080	1170
CL (ml/h/kg)	5.07	4.63
T _{1/2} (h)	10.4	10.2

Studie 3 (3001) – FDA Clinical Review 2016 STN: 125591

Es handelt sich um eine laufende multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Verlängerungsstudie, die weiterhin Sicherheit und Wirksamkeit von rVIII-SingleChain in der Prophylaxe und als Bedarfsbehandlung bei mindestens 200 männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht.

Bis zum Stichtag am 29. Mai 2015 nahmen 154 Patienten teil. Davon waren 132 Patienten ≥12 bis ≤ 65 Jahre aus der Zulassungsstudie 1001 mit Erwachsenen/Jugendlichen und 22 Patienten 0 bis ≤12 Jahre aus der Zulassungsstudie 3002 mit Kindern.

Für die Studie war die Teilnahme einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit schwerer Hämophilie A geplant, so dass insgesamt mindestens 200 Patienten mit wenigstens jeweils 100 Expositionstagen teilnehmen. Die Rationale zur Durchführung dieser Verlängerungsstudie war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit über die Ergebnisse der klinischen Studien vor der Zulassung hinaus.

Es wurde keine Hemmkörperbildung gegen FVIII beobachtet. Die Inzidenz des Hemmkörpers betrug 0% bei 142 Patienten mit einem Hemmkörpertest (95% KI, 0 bis 2.6%) sowie 107 Patienten mit ≥100 ED (95% KI, 0 bis 3.4%). Es gab keine Todesfälle. Fünf Patienten (alle aus Studie 1001) erlitten insgesamt 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, von welchen keines vom Prüfarzt mit AFSTYLA assoziiert wurde. Ein unerwünschtes Ereignis führte zum Studienabbruch (Nephritis).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen, die Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerz, quaddelartiger Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbelgefühl, Erbrechen oder Stridor einschliessen können, wurden bei Anwendung von Faktor-VIII-Präparaten selten beobachtet. In einigen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu schwerer Anaphylaxie (einschliesslich Schock). Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in klinischen Studien von AFSTYLA beobachtet, jedoch wurden keine anaphylaktischen Reaktionen gemeldet.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. In klinischen Studien mit AFSTYLA wurden keine solchen Reaktionen festgestellt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosierung und die Dauer der Behandlung richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmass der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 IE Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 IE/dl erhöht. Der erwartete *in vivo*-Maximalanstieg des Faktor-VIII-Spiegels, ausgedrückt als IE/dl (oder % des Normalwerts) wird über die folgende Formel geschätzt:

Geschätzter Anstieg von Faktor VIII (IE/dl oder % des Normalwerts) = [Gesamtdosis (IE)/Körpergewicht (kg)] x 2 (IE/dl pro IE/kg)

Die erforderliche Dosis zum Erreichen des gewünschten *in vivo*-Maximalanstiegs des Faktor-VIII-Spiegels

kann nach folgender Formel berechnet werden:

Dosis (IE) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (IE/dl oder % des Normalwerts) x 0.5 (IE/kg pro IE/dl)

Prophylaxe

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20 bis 50 IE/kg AFSTYLA 2- bis 3-mal wöchentlich. Die Dosierung soll entsprechend dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosierung bei Kindern (im Alter von 0 bis zu 12 Jahren) beträgt 30 bis 50 IE/kg AFSTYLA 2- bis 3-mal wöchentlich. Eine häufigere oder höhere Dosierung kann für Kinder unter 12 Jahren daher erforderlich sein, da eine höhere Clearance in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen ist. Für Jugendliche im Alter von über 12 Jahren ist die empfohlene Dosierung dieselbe wie für Erwachsene.

Medizinischer Bedarf

Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung der Blutgerinnung verursacht durch erniedrigte Faktor-VIII-Spiegel und führt zu starken Blutungen in die Gelenke, Muskeln oder inneren Organe, entweder spontan oder als Folge von unfallbedingten oder chirurgischen Verletzungen. Durch die Substitutionstherapie wird der Plasmaspiegel von Faktor VIII erhöht und somit eine zeitlich begrenzte Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und eine Korrektur der Blutungsneigung erreicht.

Im Rahmen der Standardbehandlung von Hämophilie A werden die Patienten mittels Infusion mit FVIII-Konzentraten versorgt, um Blutungen vorzubeugen (bei Bedarf oder als Prophylaxe). Es steht eine Reihe aus Plasma gewonnenen oder rekombinant hergestellten FVIII-Präparaten zur Verfügung.

Häufig versagt die Prophylaxe mit konventionellen FVIII-Präparaten bei der Prävention von spontanen Blutungen. Bis zu 40% der Patienten unter Prophylaxe haben immer noch zwei bis drei Blutungsepisoden pro Jahr. Wirkungslose Blutungskontrolle kann zu Gelenkschäden und einem erhöhten Risiko für

intrakranielle Blutungen führen, die die Lebenserwartung herabsetzen. Ein länger wirksames FVIII-Präparat kann möglicherweise die Wirksamkeit der Behandlung verbessern.

Für eine optimale Blutungskontrolle wird die FVIII-Dosis oft über die im Rahmen von klinischen Studien und von den Zulassungsbehörden genehmigten Dosen erhöht, was zu einem erhöhten Produktverbrauch führt. Aus diesem Grund ist eine neue Therapie notwendig, die eine erfolgreiche Blutungskontrolle bietet, ohne dass eine Dosiserhöhung nötig ist.

Die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern tritt häufig bei Hämophilie A auf und beeinflusst die Blutungskontrolle. Intensive Behandlung mit hohen FVIII-Dosen kann das Risiko der Hemmkörperentwicklung erhöhen.

Der Grossteil der rekombinanten FVIII-Präparate mit Standard-Wirksamkeit muss häufig injiziert werden, um einen adäquaten FVIII-Plasmagehalt und eine Blutungskontrolle zu gewährleisten. Häufige Infusionen können zu Komplikationen am venösen Zugang führen, insbesondere bei kleinen Kindern, was eine Belastung für ihre Betreuer darstellt, bei denen es sich oft um die Eltern handelt.

Es besteht Bedarf für Moleküle mit längerer Wirkung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln 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 die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

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.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit ADVATE, ADYNOVI, HELIXATE, KOGENATE, NOVOEIGHT, REFACTO, NUWIQ, ELOCTA und KOVALTRY auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV beträgt für 250 IE Fr. 265.81.
- Aufgrund des durchschnittlichen Fabrikabgabepreises der Referenzländer: Fr. 278.70 (250 IE)
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Fertigspritze 250 IE	Fr. 272.26	Fr. 320.05
Fertigspritze 500 IE	Fr. 544.51	Fr. 599.10
Fertigspritze 1'000 IE	Fr. 1'089.03	Fr. 1'157.25
Fertigspritze 1'500 IE	Fr. 1'633.54	Fr. 1'715.40
Fertigspritze 2'000 IE	Fr. 2'178.06	Fr. 2'273.50
Fertigspritze 3'000 IE	Fr. 3'267.08	Fr. 3'389.75

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2018