



## **(20572) ALPROLIX, Swedish Orphan Biovitrum AG**

### **Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1.1.2017**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ALPROLIX wurde von Swissmedic per 25. Oktober 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„ALPROLIX ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

ALPROLIX (Eftrenonacog alfa) ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestelltes langwirkendes, vollständig rekombinantes Fusionsprotein, das aus dem humanen Gerinnungsfaktor IX und der kovalent daran gebundenen Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 besteht.

Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dieser Rezeptor wird lebenslang exprimiert und ist Teil eines natürlichen Mechanismus, bei dem Immunglobuline vor einem lysosomalen Abbau geschützt werden und wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden können, was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Eftrenonacog alfa wird ohne Verwendung jeglicher exogener Proteine menschlichen oder tierischen Ursprungs hergestellt.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ALPROLIX wurden in zwei multinationalen, offenen Zulassungsstudien untersucht, einer Phase III-Studie bei Erwachsenen und Jugendlichen (Studie 1) und einer pädiatrischen Phase III-Studie (Studie 2).

**Studie 1 (B-LONG) – Powell J. et al. Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. N Engl J Med 2013;369:2313-23 sowie der Post-hoc Analyse der Studie 1 – Powell J et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. Bjh 2015;168:113-23**

In Studie 1, einer nicht randomisierten, offenen und multizentrischen Phase III-Studie, erfolgte ein Vergleich der Wirksamkeit zweier prophylaktischer Behandlungsregime (fixes wöchentliches und individualisiertes Intervall) mit der einer Bedarfsbehandlung. Dabei wurden insgesamt 123 vorbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie B eingeschlossen. Die mediane wöchentliche Dosis betrug 45 IE/kg und das mediane Intervall lag bei 12.5 Tagen.

Bei der Berechnung der jährlichen Blutungsrate (ABR) anhand eines negativen binomialen Modells zeigte sich bei Patienten im Studienarm mit fixem wöchentlichem Intervall eine Reduktion der jährlichen Blutungsrate um 83% bzw. bei Patienten im Arm mit individualisiertem Intervall eine Reduktion um 87%, jeweils im Vergleich zur Bedarfstherapie.

Von den 636 Blutungsereignissen, die in der Studie beobachtet wurden, konnten 90.4% mit 1 Injektion und insgesamt 97.3% mit 2 oder weniger Injektionen unter Kontrolle gebracht werden.

In Studie wurde die Lebensqualität mit dem HAEM-A-QoL gemessen. Aus der allgemeinen Veränderung gegenüber Studienbeginn geht hervor, dass Patienten unabhängig von der Behandlung vor Studienbeginn über eine Verbesserung ihrer allgemeinen Lebensqualität berichteten.

**Post-hoc-Analyse:** Von den 123 Patienten, die in B-LONG (Studie 1) eingeschlossen wurden, waren vor Studieneinschluss 39 Patienten unter einer prophylaktischen und 41 Patienten unter einer Bedarfsbehandlung. Von den 39 Patienten waren 14 von 26 Patienten in der Gruppe 1 und 11 von 13 in die Gruppe 2 eingeschlossen. Patienten, die vor Studieneinschluss eine Prophylaxe-Behandlung erhielten und in die Gruppe 1 eingeschlossen wurden (n=26), hatten einen wöchentlichen Faktor IX-Verbrauch von 80.4 IE/kg (Medianwert). Der Faktor IX-Verbrauch unter der Studienmedikation rFIXFc reduzierte sich bei diesen Patienten auf 38.6 IE/kg wöchentlich ( $p < 0.001$ ).

Patienten, die vor Studieneinschluss eine Prophylaxe-Behandlung erhielten und in die Gruppe 2 eingeschlossen wurden (n=13), hatten einen wöchentlichen rekombinanten Faktor IX-Verbrauch von 75.9 IE/kg (Medianwert). Der Faktor IX-Verbrauch unter rFIXFc reduzierte sich bei diesen Patienten auf 53.3 IE/kg wöchentlich ( $p = 0.414$ ).

Von insgesamt 38 Patienten, die vor Studieneinschluss eine Prophylaxe-Behandlung erhielten, lagen komplette Blutungsdaten vor, 28 Patienten waren in Gruppe 1 mit rFIXFc im fixem, wöchentlichen Dosierungsintervall und 10 in Gruppe 2 mit individualisierten Dosierungsintervall eingeschlossen. Die ABR waren tiefer unter Behandlung mit der Studienmedikation als vor der Studie ( $p = 0.047$ ).

### **Studie 2 (Kids B-LONG) – Kulkarni R. et al. Kids B-LONG: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Long-Acting Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Previously Treated Children with Hemophilia B, Posterpräsentation anlässlich des 67th Annual Meeting of the National Hemophilia Foundation im August 2015 in Dallas.**

In Studie 2, einer multizentrischen, offenen Phase III-Studie, mit einem einzigen einmal wöchentlichen prophylaktischen Behandlungsarm wurden insgesamt 30 vorbehandelte Kinder mit schwerer Hämophilie B aufgenommen. Die Patienten waren unter 12 Jahre alt (15 waren <6 Jahre alt und 15 waren 6 bis <12 Jahre alt). Alle 30 Patienten erhielten ALPROLIX im Rahmen eines individualisierten prophylaktischen Behandlungsregimes, beginnend mit 50-60 I.E./kg, mit Dosisanpassungen bis maximal 100 I.E./kg und einem Dosierungsintervall von mindestens einmal und maximal zweimal wöchentlich.

Die mediane wöchentliche Dosis lag bei den Kindern im Alter von <6 Jahren bei 59.40 I.E./kg bzw. im Alter von 6 bis <12 Jahren bei 57.78 I.E./kg. Von den 60 Blutungsereignissen, die in der Studie beobachtet wurden, konnten 75% mit 1 Injektion und insgesamt 91.7% mit 2 oder weniger Injektionen unter Kontrolle gebracht werden.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Im Zusammenhang mit Faktor-Substitutionstherapien sind Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen möglich, die Angioödem, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Quaddeln, Hypotonie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen einschliessen können. In einigen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu einer schweren Anaphylaxie (einschliesslich Schock) und traten in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Bildung von Faktor-IX-Inhibitoren auf.

Bei Patienten mit Hämophilie B können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor IX bilden. Falls es zur Entwicklung solcher Inhibitoren kommt, äussert sich dies in einem unzureichenden klinischen Ansprechen.

Nach der Verabreichung von Faktor-IX-Präparaten besteht ein potenzielles Risiko thromboembolischer Episoden, wobei das Risiko bei Produkten von geringerem Reinheitsgrad höher ist. Bei Anwendung von hochreinem Faktor IX sind thromboembolische Komplikationen jedoch selten.

Die Sicherheit von ALPROLIX wurde in zwei abgeschlossenen Studien – einer Phase III-Studie und einer pädiatrischen Phase III-Studie – sowie in einer Verlängerungsstudie beurteilt. Unter den 153 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie B waren 30 (19.6%) Kinder (<12 Jahre), 11 (7.2%) Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und 112 (73.2%) Erwachsene (ab 18 Jahre). Über unerwünschte Wir-

kungen wurde bei 14 von 153 (9.2%) Patienten, die eine Therapie mit ALPROLIX erhalten hatten, berichtet. Die unter ALPROLIX am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren mit einer Inzidenz von 1.3% Kopfschmerzen, orale Parästhesie und obstruktive Uropathie.

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

#### Bedarfsbehandlung:

Die Berechnung der benötigten Dosis des rekombinanten Faktors IX Fc basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1% der normalen Aktivität (I.E./dl) erhöht. Die erforderliche Dosis wird anhand folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-IX-Anstieg (%) (I.E./dl) x Kehrwert der ermittelten Recovery (I.E./kg pro I.E./dl).

Die erforderliche Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. Falls zur Kontrolle der Blutung eine wiederholte Gabe erforderlich ist, sollte die längere Halbwertszeit von ALPROLIX berücksichtigt werden. Es wird nicht erwartet, dass sich die Zeit bis zur maximalen Aktivität verzögert.

#### Prophylaxe:

Für die Langzeitprophylaxe von Blutungen werden die folgenden initialen Dosierungsschemata empfohlen:

- 50 I.E./kg einmal wöchentlich, Dosisanpassung an das individuelle Ansprechen des Patienten oder
- 100 I.E./kg alle 10 Tage, Anpassung des Intervalls an das individuelle Ansprechen des Patienten.

Die höchste empfohlene Dosis für die Prophylaxe ist 100 I.E./kg.

#### Ältere Patienten

Die Erfahrungen bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren sind begrenzt.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 12 Jahren können höhere Dosen oder kürzere Dosierungsintervalle erforderlich sein. Die empfohlene Initialdosis ist 50-60 I.E./kg alle 7 Tage. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene. Die höchste empfohlene Dosis für die Prophylaxe ist 100 I.E./kg.

Es gibt für Kinder im Alter unter 6 Jahren nur in begrenztem Umfang Daten zur Behandlung bei chirurgischen Eingriffen.

ALPROLIX ist in den Packungsgrößen zu je 1 Durchstechflasche mit 250 IE (50 IE/ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel), 500 IE (100 IE/ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel), 1000 IE (200 IE/ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel), 2000 IE (400 IE/ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel) und 3000 IE (600 IE/ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel) erhältlich.

### **Medizinischer Bedarf**

Hämophilie B ist eine X-gebundene erbliche Störung der Blutgerinnung, bedingt durch niedrige Spiegel des funktionellen Faktors IX. Sie führt zu Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder infolge eines unfallbedingten oder chirurgischen Traumas. Durch Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma angehoben, wodurch der Faktor-IX-Mangel und die Blutungstendenz vorübergehend korrigiert werden können. Dazu stehen plasmatisch und rekombinant hergestellte Faktor IX-Präparate zur Verfügung.

ALPROLIX (Eftrenonacog alfa) ist ein langwirkendes, vollständig rekombinantes Fusionsprotein, bestehend aus humanem Gerinnungsfaktor IX, der kovalent an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 gebunden ist, und wird mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

## **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

*„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.*

*Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit IDELVION auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Fertigspritze à 250 IE	Fr. 465.00	Fr. 517.65
1 Fertigspritze à 500 IE	Fr. 930.00	Fr. 994.25
1 Fertigspritze à 1'000 IE	Fr. 1'860.00	Fr. 1'947.50
1 Fertigspritze à 2'000 IE	Fr. 3'720.00	Fr. 3'854.00
1 Fertigspritze à 3'000 IE	Fr. 5'580.00	Fr. 5'760.50

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 28. Februar 2018**