



(18808) IG VENA KEDRION 5%, Kedrion Swiss Sarl

Änderung der Limitierung von IG VENA KEDRION 5% per 1. April 2019

1 Zulassung Swissmedic

IG VENA KEDRION 5% wurde von Swissmedic per 19. September 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

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

- Primären Immundefizienzkrankheiten mit verminderter Antikörperproduktion.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, welche nicht auf die Gabe von prophylaktischen Antibiotika angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten in der Plateauphase des multiplen Myeloms, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben.
- Hypogammaglobulinämie bei Patienten nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT).
- Kongenitalem AIDS mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen.

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

- Primärer Immundefizienz (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder auch zur Korrektur der Thrombozytenzahl vor Operationen.
- Guillain Barré Syndrom.
- Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP).
- Kawasaki Syndrom.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

IG VENA KEDRION 50 g/l ist ein Immunglobulin zur intravenösen Anwendung (IVIg).

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine immunologisch vermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems. Die Patienten entwickeln langsam eine seitengleiche Schwäche der proximalen oder distalen Muskulatur. Der Prozess der Demyelinisierung verläuft langsam über mehrere Monate bis Jahre und ist durch eine diffuse und herdförmige Verteilung entlang der Nervenfasern gekennzeichnet. Eine Therapie sollte rasch begonnen werden, um eine weitere Schädigung der Nerven zu verhindern.

Studie 1 – KB034

Nobile-Orazio E et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. The Lancet Neurology 11.6 (2012): 493-502.

In diese doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie wurden 46 erwachsene Patienten mit CIDP eingeschlossen. Die Patienten erhielten 1:1 randomisiert entweder 0.5 g/kg/d intravenöses Immunglobulin

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



(IVIG) an vier aufeinanderfolgenden Tagen und danach alle 28 (± 3) Tage oder 0.5 g/d intravenöses Methylprednisolon (IVMP) an vier aufeinanderfolgenden Tagen und danach alle 28 (± 3) Tage.

Der primäre Endpunkt war die Differenz des Anteils der Patienten, die die Behandlung mit IVIG oder IVMP während der 6-monatigen Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen, Intoleranz oder fehlender Wirksamkeit (keine Verbesserung nach 2 Monaten oder Verschlechterung nach 15 Tagen) beendeten. Unter IVMP brachen 11 von 21 Patienten (47.6%) und unter IVIG 3 von 24 Patienten (87.5%) die Behandlung vorzeitig ab (RR=0.54; p=0.0085). Die Behandlung mit IVMP wurde aufgrund von zunehmender Verschlechterung (n=5), fehlender Verbesserung (n=3), unerwünschten Ereignissen (n=1) und aus unbekanntem Gründen (n=2) abgebrochen. Die Behandlung mit IVIG wurde aufgrund von zunehmender Verschlechterung (n=2) und fehlender Verbesserung (n=1) abgebrochen.

Es wurden bei mit IVMP behandelten Patienten 34 und bei mit IVIG behandelten Patienten 18 unerwünschte Wirkungen beobachtet. Bei mehr Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis unter IVMP verglichen mit IVIG auf (66.7% vs. 45.8%; p=0.1606).

Studie 2 – KBOS003

Observational, multicenter, retrospective study to evaluate the tolerability and efficacy of high-dose human normal immunoglobulin for intravenous use (Ig VENA Kedrion) in the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Observation Report. 2011.

In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 39 Patienten mit CIDP, welche für mindestens einen Zyklus mit Ig VENA Kedrion behandelt wurden, analysiert. Die Dosis betrug zwischen 0.2 g/kg/d und 2 g/kg/d und die maximale Beobachtungszeit 6 Monate.

Der primäre Endpunkt war definiert als Verbesserung im Rankin-Scale (0-5) um 1 Punkt.

Nach der Beobachtungsperiode sprachen 71.8% der Patienten auf die Behandlung an.

Es wurde eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei einem Patienten (3%) beobachtet.

Medizinische Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden

1. IVIG soll in folgender Dosierung gegeben werden: 2 g/kg KG (Gesamtdosis), über 2-5 Tage verteilt, dann IVIG 1 g/kg KG (Gesamtdosis) alle 3 Wochen, je nach Verträglichkeit auf 1-3 Tage verteilt (A).
2. SCIG kann nach Zulassung eines geeigneten Präparats für CIDP-Patienten in der Erhaltungstherapie gegeben werden (C).
3. Kortikosteroide sollen gegeben werden, und zwar in folgenden Dosierungsschemata:
Pulstherapie mit Methylprednisolon, 500-1000 mg/d über 3-5 Tage nach Ausschluss von Kontraindikationen. Umstellung auf orales Prednisolon-Äquivalent von 1 mg/kg KG/d, langsame Reduktion auf eine Erhaltungsdosis unter Beachtung der Prophylaxen (A).
Methylprednisolon 500-1000 mg/d über 3 Tage, alle 4 Wochen wiederholen (A).
4. Plasmapherese soll bei akuter Verschlechterung oder bei Therapieversagen auf 1.-3. gegeben werden (A).
5. Bei schwer betroffenen und ansonsten therapierefraktären Patienten kann nach sicherem Ausschluss der Differenzialdiagnosen ein Therapieversuch mit Cyclophosphamid als intravenöse Pulstherapie mit 0,6-1 g/m² KOF in Intervallen von 4 Wochen über 6 Monate für sinnvoll erachtet werden (Expertenkonsens).
6. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf 1.-4. kann eine Kombinationstherapie eines der Mittel der ersten Wahl mit einem Immunsuppressivum (z.B. Azathioprin, Ciclosporin A, Rituximab) gegeben werden (Expertenkonsens).
7. Bei schwer betroffenen Patienten mit bislang therapierefraktärem Verlauf kann die Überweisung an ein Spezialzentrum zur Prüfung der Indikation für eine ASCT indiziert sein (Expertenkonsens).
8. Patienten können, angepasst an den Einzelfall, mit Physiotherapie behandelt werden (Expertenkonsens).
9. Die Schmerztherapie sollte den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie neuropathischer Schmerzen folgen (Expertenkonsens).

European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

- (i) *intravenous immunoglobulin (IVIg) (Recommendation Level A) or corticosteroids (Recommendation Level C) should be considered in sensory and motor CIDP;*
- (ii) *IVIg should be considered as the initial treatment in pure motor CIDP (Good Practice Point);*
- (iii) *if IVIg and corticosteroids are ineffective, plasma exchange (PE) should be considered (Recommendation Level A);*
- (iv) *if the response is inadequate or the maintenance doses of the initial treatment are high, combination treatments or adding an immunosuppressant or immunomodulatory drug should be considered (Good Practice Point);*
- (v) *symptomatic treatment and multidisciplinary management should be considered (Good Practice Point).*

Department of Health - Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition
IVIg is recommended for CIDP in cases of significant impairment inhibiting normal daily activities (grade A recommendation, level Ia evidence); the choice of corticosteroids, plasma exchange or IVIg should be individualised.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie KB034 wurde die Wirksamkeit IG VENA KEDRION im Vergleich zu intravenösem Methylprednisolon untersucht. PRIVIGEN ist neben IG VENA KEDRION 5% das einzige in der SL aufgeführte IVIg, das für die Indikation CIDP zugelassen ist. Bei PRIVIGEN wurde die Indikation CIDP auf Basis einer nicht-kontrollierten und einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zugelassen. In der Erhaltungstherapie wird PRIVIGEN im Unterschied zu IG VENA KEDRION 5% alle 3 Wochen verteilt über 1-2 Tage verabreicht in der empfohlenen Dosierung von 1 g/kg. Bei IG VENA KEDRION 5% wird in der Erhaltungstherapie die Dosierung individuell angepasst an die minimal notwendige Erhaltungsdosis.

Cochrane Database of Systematic Reviews:

Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Die Meta-Analyse aus fünf randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 235 Patienten kam zum Ergebnis, dass ein höherer Anteil der Patienten eine Verbesserung der Behinderung mit IVIg verglichen mit Placebo erreichte (RR 2.40, 95% CI: 1.72–3.36).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Verabreichung von IVIg ist eine Standardtherapie für CIDP.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die Dosisstärken und Packungsgrößen bleiben gleich.

Eine Initialdosis von 0.5 g/kg/d wird an 4 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Nach 4 Wochen, wenn der Patient angesprochen hat, wird die Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreicht. Wenn der maximale Nutzen erreicht ist, wird empfohlen, die Dosis von maximal 2 g/kg zu reduzieren, bis die geringste mögliche wirksame Erhaltungsdosis ermittelt wurde.

Die Therapie der CIDP kann mit den bestehenden Packungen durchgeführt werden.

Beurteilung ausländischer Institute

Es liegen keine Beurteilungen vor.

Medizinischer Bedarf

IVIg gehören zu den etablierten Therapien für CIDP. IG VENA KEDRION 5% ist ein zusätzliches Immunglobulin-Präparat, das bei CIDP eingesetzt werden kann.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Nur bei Antikörpermangelsyndrom, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Guillain-Barré-Syndrom und chronisch inflammatorischer demyelisierender Polyneuropathie (CIDP).“;
- aufgrund des Therapeutischen Quervergleiches (TQV) mit
INTRATECT 5% (1 Durchstechflasche, 1 g/20 ml; Fr. 65.00),
KIOVIG (1 Durchstechflasche, 1 g/10 ml; Fr. 68.00),
OCTAGAM 10% (1 Durchstechflasche, 2 g/20 ml; Fr. 136.00)
PRIVIGEN (1 Durchstechflasche, 2.5 g/25 ml; Fr. 170.00)
auf der Grundlage der Kosten pro Gramm Immunglobulin (TQV-Preis = Fr. 67.25),
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):
Fr. 65.77 (1 Flasche, 1 g/20 ml)
Fr. 164.43 (1 Flasche, 2.5 g/50 ml)
Fr. 328.87 (1 Flasche, 5 g/100 ml)
Fr. 657.74 (1 Flasche, 10 g/200 ml)
für den APV wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: A, D
für den APV galten die folgenden Wechselkurse:
Fr. 1.15/EUR; Fr. 1.31/GBP; Fr. 0.1549/DKK; Fr. 0.1126/SEK
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Flasche, 1 g/20 ml	Fr. 66.00	Fr. 92.15
1 Flasche, 2.5 g/50 ml	Fr. 165.00	Fr. 205.80
1 Flasche, 5 g/100 ml	Fr. 330.00	Fr. 395.25
1 Flasche, 10 g/200 ml	Fr. 660.00	Fr. 774.10