



## (20426) VONCENTO, CSL Behring AG

### Änderung der Limitierung von (20426) VONCENTO per 01. März 2018

#### 1 Zulassung Swissmedic

VONCENTO wurde von Swissmedic per 08. März 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*„von Willebrand Syndrom*

*Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder von Blutungen während Operationen bei Patienten mit von Willebrand Syndrom, für den Fall, dass die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Studie 1

**Lissitchkow T et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study) 2017 Blood Coagul Fibrinolysis;28(2):152-162**

Diese offene, multizentrische, nicht kontrollierte Phase II/III-Studie (CSLCT-BIO-08-54) diente der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Voncento bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom.

- **Arm 1 – Prophylaxe (n=1):** Routine-Prophylaxe mit Voncento 2-3x/Woche über 12 Monate
- **Arm 2 – Bedarfsbehandlung (n=21):** Bedarfsbehandlung von Blutungen über 12 Monate
- **Arm 3 – Umstellung auf Prophylaxe (n=8):** nach Abschluss der Bedarfstherapie in Arm 2 wöchentliche Routine-Prophylaxe mit Voncento über 12 Monate, Typ 3 VWS n=6

Im primären Endpunkt wurde die hämostatische Wirksamkeit zur Kontrolle einer nicht operationsbedingten Blutung anhand der 4-Punkte-Rating-Skala ("exzellent", "gut", "moderat", "keine") bei den zehn Blutungen im Arm 3 vom Prüfer jeweils als "exzellent" beurteilt.

Zudem wurde im primären Endpunkt die Wirksamkeit eines Prophylaxeregimes in Bezug auf die Prävention von nicht operationsbedingten Blutungen evaluiert. Die allgemeine hämostatische Wirksamkeit des Patienten in Arm 1 wurde vom Prüfer im zweiten und vierten Dreimonatszeitraum als moderat und für den dritten Dreimonatszeitraum als exzellent beurteilt. Bei allen Patienten in Arm 3 wurde die allgemeine hämostatische Wirksamkeit in allen Dreimonatszeiträumen vom Prüfer als exzellent beurteilt.

Beim einzelnen Teilnehmer in Arm 1 traten zehn nicht operationsbedingte Blutungen auf, wobei eine Blutung mit Voncento behandelt werden musste. Die Häufigkeit der nicht operationsbedingten Blutungen der acht Patienten in Arm 3 reduzierte sich von der Bedarfsbehandlung (Median 26.5, 18-82) zur Langzeitprophylaxe (Median 1.0, 1-6).

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern

Postadresse: 3003 Bern

Tel. +41 58 462 90 35

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



## Studie 2

### **Auerswald G et al. A Phase III Open-label, Multi-Center Study with Plasma-derived von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrate to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety in Pediatric Subjects with von Willebrand Disease (SWIFTly-VWD study) ISTH 2015 Abstract and Poster**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, nicht kontrollierte Phase III-Studie (CSLTC-BIO-08-52) zur Beurteilung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Voncento bei pädiatrischen Patienten (<12 Jahre) mit Von-Willebrand Syndrom.

- **Arm 1 – Prophylaxe (n=4):** Routine-Prophylaxe über 12 Monate, Typ 3 VWS n=3, Typ 2A VWS n=1, < 6 Jahre n=3, 6-12 Jahre n=1
- **Arm 2 – Bedarfsbehandlung (n=13):** Bedarfsbehandlung über 12 Monate, Typ 3 VWS n=7, Typ 2A VWS n=6

Im primären Endpunkt wurde die hämostatische Wirksamkeit anhand der 4-Punkte-Rating-Skala ("exzellent", "gut", "moderat", "keine") beurteilt. Insgesamt traten im Prophylaxe-Arm 91 nicht operationsbedingte Blutungen auf, im Median 23.5 pro Patient. Die hämostatische Wirksamkeit bei den 73 mit Voncento behandelten Blutungen wurde als "exzellent" oder "gut" eingestuft. Im Arm mit Bedarfsbehandlung betrug die mediane Anzahl Blutungen 5.5 (1-22). Von den insgesamt 96 nicht operationsbedingten Blutungen wurden 80 mit Voncento behandelt. Die hämostatische Wirksamkeit wurde entweder als exzellent (45%) oder gut (55%) beurteilt.

Die hämostatische Wirksamkeit bei den Patienten im Prophylaxe-Arm wurde vom Prüfer in allen Dreimonatszeiträumen als exzellent oder gut beurteilt.

## Studie 3

### **Unveröffentlichte Verlängerungsstudie im Anschluss an CSLCT-BIO-08-52 und CSLCT-BIO-08-54**

Bei dieser offenen, multizentrischen Verlängerungsstudie (CSLCT-BIO-09-64) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Voncento bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit VWS, welche zuvor die klinischen Studien CSLCT-BIO-08-52 bzw. CSLCT-BIO-08-54 abgeschlossen hatten, beurteilt.

- **Arm 1 – Prophylaxe:** n=10 (3 Kinder < 12 Jahre aus der Studie CSLCT-BIO-08-52, 7 Jugendliche oder Erwachsene aus der Studie CLSCT-BIO-08-54), 1-3-mal wöchentlich
- **Arm 2 – Bedarfsbehandlung:** n=8
- **Arm 3 - Prophylaxe und Bedarfsbehandlung:** n=2 (Diese Patienten wurden nach 3 bzw. 6 Monaten vom Prophylaxeregime auf eine Bedarfsbehandlung umgestellt.)

Im primären Endpunkt wurde die Wirksamkeit einer Routine-Prophylaxe vs eine Bedarfsbehandlung bei der Prävention von nicht operationsbedingten Blutungen beurteilt. Die mediane Anzahl nicht operationsbedingter Blutungen lag bei 8.0 (0-33) im Prophylaxe-Arm vs 35.0 (1-151) im Arm mit Bedarfsbehandlung. Die hämostatische Wirksamkeit im Prophylaxe-Arm und im Arm mit Bedarfsbehandlung wurde vom Prüfer für alle Dreimonatszeiträume als exzellent oder gut eingestuft.

In einem weiteren primären Endpunkt wurde die Wirksamkeit von Voncento bei der Behandlung der 96 nicht operationsbedingten Blutungen vom Prüfer als entweder exzellent (70, 72.9%), gut (24, 25.0%) oder moderat (2, 2.1%) beurteilt.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Studie 1: Bei drei Patienten in Arm 3 (37.5%) kam es zu 6 therapiebedingte Nebenwirkungen (treatment emergent adverse events, TEAEs) und der einzelne Teilnehmer in Arm 1 verzeichnete 17 TEAE. Es traten keine thromboembolischen Ereignisse oder Ereignisse mit Verdacht auf Übertragung infektiöser Agenzien auf. Es wurden während dem Studienzeitraum keine Faktor VIII- oder VWF-Inhibitoren festgestellt.

Studie 2: Drei Teilnehmer im Arm 1 (75%) berichteten über insgesamt 40 TEAEs. Im Arm 2 (Bedarfsbehandlung) berichteten neun (69.2%) Patienten über 37 TEAEs. Am häufigsten traten Pyrexie (35.3%), Rhinitis (23.5%) und Husten (23.5%) auf. Jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm erlitt ein TEAE (Erythem an der Infusionsstelle und Pyrexie), welches als möglicherweise durch Voncento bedingt eingestuft wurde. Ein Patient in Arm 2 und zwei Patienten in Arm 1 erlitten insgesamt vier hochgradige TEAEs.

Studie 3: Sieben (70%) Patienten im Prophylaxe-Arm und sieben (100%) Patienten im Arm mit Bedarfsbehandlung verzeichneten 55 bzw. 21 TEAEs. Es traten keine thromboembolischen Ereignisse oder Virusübertragungen auf. Es konnten auch keine Hemmkörper nachgewiesen werden.

#### EPAR:

**The children on routine prophylaxis experienced many more bleeds (median 23.5) during the 12 month period than the adults (median 1.0) on routine prophylaxis.** Similarly, the investigator rated haemostatic efficacy as excellent in the treatment of bleeding events during the on-demand treatment periods less frequently in the paediatric <12 years of age (45%) than in the adult patients (92.1%) although the subjects' assessment per day of bleeding event was similar.

Factors which may explain the lower efficacy observed in the paediatric subjects 12 years old have not been fully explored. Ongoing post authorisation studies agreed with the MAA may provide more information.

The data obtained from children <12 years on routine prophylaxis with Voncento are limited in that only 4 subjects received prophylaxis, although it is of value that 3 of these subjects were <6 years old during the study.

#### **Zusammenfassung**

In den drei offenen, nicht-kontrollierten Studien wurden insgesamt acht erwachsene Patienten > 18 Jahre (sieben davon über 19-28 Monate) und vier Kinder < 12 Jahre (drei davon über 19-28 Monate) mit einem Langzeitprophylaxeregime von Voncento behandelt. Für Jugendliche (12-18 Jahre) liegen keine Daten vor. Von den 12 Patienten wiesen neun ein VWS Typ 3 auf. Die allgemeine hämostatische Wirksamkeit wurde vom Prüfer in allen Studien für alle Dreimonatszeiträumen als exzellent oder gut beurteilt. Bei den Erwachsenen Patienten in Studie 1, die nach der Bedarfsbehandlung auf eine Routine-Prophylaxe umgestellt wurden, konnte eine Reduktion der Blutungen erzielt werden. Bei den pädiatrischen Patienten in Studie 2 traten im Arm mit einer Routine-Prophylaxe mehr Blutungen auf als im Arm mit Bedarfsbehandlung. Die Blutungen waren jedoch weniger stark.

Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Voncento zur Langzeitprophylaxe bei pädiatrischen Patienten sind sehr limitiert. Zum Unterschied in der Anzahl Blutungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einer Langzeitprophylaxe nahm die Zulassungsinhaberin wie folgt Stellung: Das Blutungsrisiko bei pädiatrischen Patienten mit von Willebrand Syndrom sei aufgrund unterschiedlicher Lebensgewohnheiten höher als bei Erwachsenen. Weiter habe zwar bei den vier pädiatrischen Patienten in der Studie CSLCT-BIO-08-52 eine scheinbare Zunahme der Anzahl Blutungen stattgefunden, aber der Anteil der schweren Blutungen sei unter einer Prophylaxe mit Voncento zurückgegangen (17.2% zu 3.3%). Daraus leitet die Zulassungsinhaberin die Wirksamkeit von Voncento in der Prophylaxe von pädiatrischen Patienten mit von Willebrand Syndrom ab (Reponse to LoQ Swissmedic 18. Mai 2017). Drei der vier Kinder wurden im Jahr vor der Studie mit einem Prophylaxeregime mit Haemate P behandelt. Dabei wurden die Anzahl Blutungen für diese Periode retrospektiv erfasst, während die Anzahl Blutungen unter der Prophylaxe mit Voncento im Rahmen der Studie prospektiv erfasst wurden.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Gemäss Fachinformation werden zur Routineprophylaxe 25-40 IE von Willebrand Faktor: RCo/kg Körpergewicht 1-3-mal pro Woche empfohlen. Bei Kindern <12 Jahren können 40-80 IE/ kg Körpergewicht in Betracht gezogen werden.

Voncento ist in den Packungsgrössen (Faktor VIII/von Willebrand Faktor) 250 IE/600 IE (5 ml), 500 IE/1200 IE (5 ml, 10 ml) und 1000 IE/2400 IE (10 ml) erhältlich.

#### Beurteilung ausländischer Institute

HAS: Compte tenu :

- du besoin identifié en pratique clinique,
- mais du faible niveau de preuve apporté par les données cliniques disponibles sur l'efficacité et la tolérance de l'utilisation de VONCENTO en prophylaxie des épisodes hémorragiques (études ouvertes, non comparatives, résultats sur des sous-groupes de faible effectif, données de tolérance limitées),

la commission de la Transparence estime que VONCENTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent en prophylaxie des épisodes hémorragiques de la maladie de von Willebrand.

#### Medizinischer Bedarf

Patienten mit von Willebrand Syndrom benötigen nur selten eine Routineprophylaxe. In Einzelfällen, z.B. bei Patienten mit Typ 3 VWS, kann eine Prophylaxe angezeigt sein. Dabei können kombinierte Faktor VIII/VWF oder reine VWF-Präparate eingesetzt werden. Da VWF zeitverzögert zu einer Korrektur des assoziierten Faktor VIII-Mangels führt, ist die Gabe eines Faktor VIII-enthaltenden Kombinationspräparats in dieser Indikation vermutlich nicht notwendig (Laffan MA et al., The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-65). Zudem gehen sowohl erhöhte VFW-, wie auch erhöhte Faktor VIII-Spiegel mit einer Zunahme des thromboembolischen Risikos einher.

Haemate P (CSL Behring) entspricht im Verhältnis der beiden Faktoren (Von-Willebrand, Faktor VIII) dem Arzneimittel Voncento und ist ohne Limitation der Indikation in der SL. Wilate enthält die beiden Faktoren im Verhältnis 1:1 und kann ebenfalls zur Vorbeugung von Blutungen beim VWS eingesetzt werden. Zudem ist mit Willfact ein Arzneimittel in der SL, welches nur von Willebrand Faktor enthält und zur Prävention von Blutungen beim VWS indiziert ist.

Da eine Langzeitgabe von VWF eine Stabilisierung der Faktor VIII-Spiegel nach sich zieht, stellt sich dem BAG die Frage, wie zweckmässig ein kombiniertes VWF/Faktor VIII-Präparat zur Anwendung in der Langzeitprophylaxe ist.

*Die Zulassungsinhaberin nahm dazu wie folgt Stellung:*

*Es sei zwar richtig, dass Patienten mit einem von Willebrand Syndrom nur selten eine Routineprophylaxe benötigten. Dennoch könne eine solche in Einzelfällen angezeigt sein. Dabei werde z.B. in der Leitlinie der United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization (Laffan MA et al., The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;167(4):453-65) nicht zwischen den verschiedenen Präparaten unterschieden.*

*In der Literatur werde der positive Effekt einer Prophylaxe bei Patienten mit Gelenkschäden herausgestrichen. Dabei würden Gelenkseinblutungen primär durch erhöhte Faktor VIII-Spiegel vermieden und nicht durch die vWF-Spiegel (Abshire et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network VWD PN). Haemophilia. 2013;1,9(1):76-81).*

*Laut aktuellem Periodic Safety Update Report, für die FVIII/VWF Präparate von CSL Behring (Biostate/Voncento/Aleviate/Human Coagulation Factor VIII/VWF complex), mit einer kumulativen*

klinischen Erfahrung von 2955 Patientenjahren wurden insgesamt drei Fälle von thromboembolischen Ereignissen beschrieben.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:  
„Von Willebrand Syndrom  
Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder von Blutungen während Operationen bei Patienten mit von Willebrand Syndrom, für den Fall, dass die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist.“;
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der Hauptindikation (Bedarfsbehandlung beim von Willebrand Syndrom) mit Haemate P und Wilate. Haemate P und Wilate sind Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Kombinationsarzneimittel, welche wie Voncento zur Bedarfsbehandlung beim von Willebrand Syndroms indiziert sind. Es werden die Kosten pro Dosis berücksichtigt.

Arzneimittel	Dosis (I.E. VWF)	Kosten/Dosis (CHF)
Voncento	60	28.2730
Haemate P	60	28.2730
Wilate	35	31.1500
<b>TQV-Niveau</b>		29.7115
<b>TQV-Preis</b>		297.115

- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) in der neuen Indikation (Langzeitprophylaxe von Blutungen beim von Willebrand Syndrom) mit Haemate P und Wilate. Haemate P und Wilate sind Faktor VIII/von Willebrand Faktor-Kombinationsarzneimittel, welche wie Voncento zur Langzeitprophylaxe des von Willebrand Syndroms indiziert sind. Da für Haemate P für diese Indikation in der Fachinformation keine Dosierung angegeben ist, wird diejenige von Voncento berücksichtigt, da es die beiden Faktoren im gleichen Verhältnis enthält.

Arzneimittel	Dosis (I.E. VWF)	Jahrestherapiekosten (CHF)
Voncento	25-40 IE/kg KG 1-3x/Woche	128'258.45
Haemate P	Dosierung Voncento	128'258.45
Wilate	20-40 IE/kg KG 2-3x/Woche	267'305.14
<b>TQV-Niveau</b>		197'781.79
<b>TQV-Preis</b>		435.99

Der im TQV wirtschaftliche Preis für beide Indikationen liegt über dem aktuellen FAP.

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches:

Packung	APV
1 Durchstechfl. 250 I.E./600 I.E., 5 ml	CHF 406.93
1 Durchstechfl. 500 I.E./1200 I.E., 5 ml	CHF 813.86
1 Durchstechfl. 500 I.E./1200 I.E., 10 ml	CHF 813.86
1 Durchstechfl. 1000 I.E./2400 I.E., 10 ml	CHF 1'627.73

für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt:  
Deutschland, Frankreich, Grossbritannien

für den Auslandpreisvergleich galt der folgende Wechselkurs:

1 EUR = Fr. 1.11, 1 GBP = 1.27

- zu Preisen von:

VONCENTO	FAP	PP
1 Durchstechfl. 250 I.E./600 I.E., 5 ml	Fr. 282.73	Fr. 330.80
1 Durchstechfl. 500 I.E./1200 I.E., 5 ml	Fr. 495.46	Fr. 548.85
1 Durchstechfl. 500 I.E./1200 I.E., 10 ml	Fr. 495.46	Fr. 548.85
1 Durchstechfl. 1000 I.E./2400 I.E., 10 ml	Fr. 990.93	Fr. 1'056.70