



(20527) ADYNOVI, Baxalta Schweiz AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2017

1 Zulassung Swissmedic

ADYNOVI wurde von Swissmedic per 6. September 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten (≥12 Jahre) mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADYNOVI enthält keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von Willebrand-Faktors und ist daher nicht zur Behandlung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

ADYNOVI wurde auf Basis des Wirkstoffmoleküls von ADVATE entwickelt, um die Halbwertszeit zu verlängern. Die Halbwertszeit von ADVATE konnte mittels Pegylierung des Moleküls um das 1.5-fache verlängert werden.

Es liegen keine Head-to-Head Studien zwischen ADVATE und ADYNOVI vor.

Konkle B. et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015;126(9):1078-85

Es handelte sich um eine Phase I prospektive, offene, cross-over, Dosisesskalationsstudie, welche die Sicherheit und das Pharmakokinetik-Profil einer einzelnen Dosis BAX855 (ADYNOVI) mit einer einzelnen Dosis ADVATE anhand zweier Dosierungsstärken vergleicht sowie einer pivotale Phase II/III, multizentrische und offenen Studie mit zwei Armen (prophylaktische Behandlung mit BAX855; „on-demand“ (OD) Behandlung mit BAX855), welche die Sicherheit und Wirksamkeit evaluiert.

Der primäre Endpunkt „ABR“ wurde erreicht ($p < 0.0001$). Die ABR der Prophylaxegruppe wurde im Vergleich zur OD-Gruppe um mehr als 50% reduziert. Tatsächlich war die Blutungshäufigkeit bei Patienten der Prophylaxegruppe um 90% niedriger als bei Patienten der OD-Gruppe. Die Anzahl erfolgreicher Blutungsbehandlungen (als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet) betrug 97%. Von den insgesamt 518 rapportierten Blutungsepisoden innerhalb dieser Studie wurde der Behandlungserfolg von 91.6% der Episoden als „ausgezeichnet“ oder „gut“ bewertet. 95.9% der Episoden konnten mit nur 1 oder 2 Infusionen behandelt werden.

Bei der PK-Beurteilung von ADYNOVI verlängerte sich die mittlere Halbwertszeit um rund das 1.5-fache. Dieser Wert wurde auch nach 6 Monaten Therapie unverändert beibehalten.

Beim hierarchischen Test der Patienten-rapportierten Resultate, erhoben zum Zeitpunkt der Baseline und bei Studienende, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Lebensqualität oder bei den Symptomen über Zeit bei der Prophylaxegruppe verglichen mit der OD-Gruppe. Allerdings können folgende Veränderungen als klinisch bedeutsame Unterschiede interpretiert werden: Physical Component Score (2.67), Role Physical (4.90), Physical Functioning Score (4.21) und Social Functioning Score (5.45) des SF-36 bei Patienten der Prophylaxegruppe vs. Patienten der OD-Gruppe. Diese Veränderungen waren jeweils grösser als die „minimally important differences“ für den SF-36.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von ADYNOVI wurde in einer multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studie mit 137 vorbehandelten Patienten (Previously Treated Patients, PTP; ≥ 150 Expositionstage, EDs) mit schwerer Hämophilie, die mindestens eine Dosis erhielten, untersucht.

Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (welche Angioödeme, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Frösteln, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Parästhesie, Erbrechen, Giemen einschliessen können) wurden selten nach Behandlung mit Faktor VIII beobachtet und können in manchen Fällen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (einschliesslich Schock) führen.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. Als häufigste unerwünschte Wirkung wurde Kopfschmerzen ($\geq 1\%$ der Patienten) berichtet.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosis und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach dem Ort und dem Ausmass der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten. Die Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 Internationale Einheit (IE) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 IE/dl erhöht. Die erforderliche Dosis wird anhand folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (IE) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (%) x 0.5

Prophylaxe:

ADYNOVI wird weniger häufig als ein Präparat mit rekombinanten Faktor VIII verabreicht. Die empfohlene Dosis für ADYNOVI ist 40-50 IE/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich.

ADYNOVI ist in den Packungsgrössen zu je 1 Durchstechflasche mit 250 IE, 500 IE, 1000 IE und 2000 IE erhältlich.

Medizinischer Bedarf

Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, welche zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt und bedarf der Therapie einer Substitution mit Faktor VIII. Es stehen hierzu plasmatisch gewonnene Faktor VIII-Präparate oder rekombinante Faktor VIII-Präparate zur Verfügung.

Die Behandlung der Hämophilie A hängt vom Schweregrad der Erkrankung ab. Bei der Bedarfsbehandlung wird der fehlende Blutgerinnungsfaktor nur beim Auftreten von Blutungen verabreicht, während bei der sogenannten prophylaktischen Behandlung spontane Blutungen durch regelmässige Gaben des fehlenden Faktor von vorneherein vermieden werden sollen. Je schwerer die Erkrankung, umso häufiger treten Spontanblutungen auf.

Während durch den Prophylaxe-Ansatz bei Hämophilie A in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht wurden, erreichen die heute verfügbaren Standard FVIII-Präparate noch nicht das erwünschte „zero bleed“ Outcome. Da bereits zwei oder drei Blutungen eine permanente Gelenksschädigung hervorrufen können, besteht ein medizinischer Bedarf. Die Verfügbarkeit von Halbwertszeit-verlängerten rFVIII Präparaten bieten neue Therapiemöglichkeiten.

ADYNOVI wurde auf Basis des Wirkstoffmoleküls von ADVATE entwickelt. Die Halbwertszeit von ADVATE konnte mittels Pegylierung des Moleküls um das 1.5-fache verlängert werden.

Die gewählte Pegylierungs-Technologie wurde verwendet, um die Funktionalität und damit die Wirksamkeit des FVIII-Moleküls vollständig zu erhalten, während gleichzeitig durch die verbesserten Pharmakokinetik-Eigenschaften die Infusionsfrequenz gesenkt werden konnte.

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.“

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

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Fertigspritze à 250 IE	Fr. 274.87	Fr. 322.75
1 Fertigspritze à 500 IE	Fr. 549.74	Fr. 604.50
1 Fertigspritze à 1'000 IE	Fr. 1'099.49	Fr. 1'168.00
1 Fertigspritze à 2'000 IE	Fr. 2'198.97	Fr. 2'294.95

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2018