



## (20508) ELOCTA, SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2016

#### 1 Zulassung Swissmedic

ELOCTA wurde von Swissmedic per 23. Juni 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„ELOCTA ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel).*

*ELOCTA enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist daher nicht für die Behandlung von Patienten mit von-Willebrand-Syndrom indiziert.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Efmoroctog alfa wurden in der Phase III-Studie, A-Long und der pädiatrischen Phase III-Studie kids A-LONG untersucht. Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit wird in der laufenden ASPIRE-Studie ausgewertet, in der Studienteilnehmer eingeschrieben wurden, die die A-LONG oder kids A-LONG Studien abschliessen konnten. Für die ASPIRE-Studie liegt eine publizierte Interimsanalyse vor.

##### **Studie 1 (A-LONG) – Mahlangu J. et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A Blood 2014;123(3):317-25**

In der Phase III-Studie (A-LONG) mit 165 Patienten wurde in 3 Behandlungsarmen die individualisierte, wöchentliche und episodische Prophylaxe untersucht sowie der rFVIII und rFVIII Fc PK einer Subgruppe verglichen. Die terminale Halbwertszeit von rFVIII Fc (19.0 h) war 1.5x länger vs. rFVIII (12.4 h;  $p < 0.001$ ). Die medianen beobachteten annualisierten Blutungsraten (ABR: annualized bleeding rate) in den Armen 1, 2 und 3 betragen 1.6, 3.6 und 33.6. In Arm 1 (individualisierte Prophylaxe) betrug die mediane wöchentliche Dosierung 77.9 IU/kg. Etwa 30% der Patienten erzielte ein 5-tägiges Dosierungsintervall. 87.3% der Blutungsepisoden konnten mit einer Injektion beseitigt werden.

##### **Studie 2 (kids A-LONG) – YOUNG G. et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A J Thromb Haemost 2015;13:967-77**

71 Kinder bis 12 Jahre erhielten in der kids A-LONG-Studie (Phase III) eine Prophylaxe bestehend aus 25 IU/kg am ersten Tag, gefolgt von 50 IU/kg am vierten Tag. Das mediane Dosierungsintervall lag bei 3.5 Tage. 89.9% der Kinder machten keine Änderung des Dosierungsintervalls während dem Verlauf der Studie. Bei den Kindern, die zuvor FVIII Prophylaxen erhielten, war der Trend zu einer tieferen durchschnittlichen wöchentlichen Dosierung mit rFVIII Fc als mit FVIII, wobei Blutungsraten gleich blieben bzw. abnahmen. In 7 kleinen chirurgischen Eingriffen wurde die Hämostase mit rFVIII Fc durch den Prüfer als „exzellent“ oder „gut“ beurteilt.

### **Studie 3 (ASPIRE) – Nolan B. et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A Haemophilia 2016;22:72-90**

Bei der Interimsanalyse am 6. Januar 2014, betrug die mediane Zeit der Studie 80.9 (A-LONG) und 23.9 (kids A-LONG) Wochen. Die Mehrheit der Patienten (A-LONG: 92.0%; kids A-LONG: 57.4%) hatten  $\geq 100$  kumulative rFVIII Fc Expositionstage. Dabei wurde keine Entwicklung von Inhibitoren beobachtet. Die medianen ABRs waren tief. Es gab keine Änderung der prophylaktischen Verabreichungsfrequenz oder der totalen wöchentlich prophylaktischen Dosierung der Mehrheit der Patienten.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Die Sicherheit von ELOCTA wurde in zwei abgeschlossenen Studien – der Phase III-Studie A-LONG und der pädiatrischen Phase III-Studie kids A-LONG – sowie in der Verlängerungsstudie ASPIRE beurteilt. Unter den insgesamt 233 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie waren 69 (29.6%) Kinder (<12 Jahre), 13 (5.6%) Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und 151 (64.8%) Erwachsene (ab 18 Jahre). Über unerwünschte Wirkungen wurde bei 11 von 233 (4.7%) Patienten berichtet, die entweder eine Routineexposition oder eine Bedarfstherapie erhalten hatten. Die Gesamtanzahl an Expositionstagen betrug 34'746, mit einem Median von 129 (Bereich 1-326) Expositionstagen je Patienten. Die unter ELOCTA am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Ausschlag, Arthralgie, Myalgie und Unwohlsein.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

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

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

Prophylaxe:

Für die Langzeitprophylaxe wird eine Dosis von 50 IE/kg alle 3-5 Tage empfohlen. Die Dosis kann auf Grundlage des Ansprechens des Patienten in einem Bereich von 25 bis 65 IE/kg angepasst werden. In einigen Fällen, vor allem bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

ELOCTA ist in den Packungsgrössen zu je 1 Durchstechflasche mit 250 IE (83 IE/ml nach Rekonstitution), 500 IE (167 IE/ml nach Rekonstitution), 1000 IE (333 IE/ml nach Rekonstitution), 1500 IE (500 IE/ml nach Rekonstitution), 2000 IE (667 IE/ml nach Rekonstitution) und 3000 IE (1000 IE/ml nach Rekonstitution) erhältlich.

#### **Medizinischer Bedarf**

Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, welche zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt und bedarf der Therapie mit 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 Spontan-Blutungen auf.

ELOCTA ist ein rekombinant hergestelltes FVIII-Präparat (rFVIII Fc) mit dem Wirkstoff Efmoroctocog alfa. In der Studie A-LONG wurde gezeigt, dass ELOCTA eine 1.5-mal längere terminale Halbwertszeit gegenüber rFVIII (ADVATE) aufweist. Somit kann der Verbrauch reduziert werden bzw. zu einer Erhöhung des Talspiegels und des Blutungsschutzes bei gleichem Verbrauch im Vergleich zu bestehenden FVIII-Präparaten führen.

#### 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 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, HELIXATE, KOGENATE, NOVOEIGHT und RE-FACTO auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz und der entsprechenden Dosierung.
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Fertigspritze à 250 IE	CHF 274.87	CHF 322.75
1 Fertigspritze à 500 IE	CHF 549.74	CHF 604.50
1 Fertigspritze à 1'000 IE	CHF 1'099.49	CHF 1'168.00
1 Fertigspritze à 1'500 IE	CHF 1'649.23	CHF 1'731.45
1 Fertigspritze à 2'000 IE	CHF 2'198.97	CHF 2'294.95
1 Fertigspritze à 3'000 IE	CHF 3'298.46	CHF 3'421.90