



(20400) NUWIQ, OCTAPHARMA AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2016

1 Zulassung Swissmedic

NUWIQ wurde von Swissmedic per 26. Mai 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit vorbehandelter Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

NUWIQ 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:

Studie 1 (GENA-01) – Valentino L. et al. The first recombinant FVIII produced in human cells – an update on its clinical development programme. Haemophilia 2014: 20; 1-9

Die AUC von NUWIQ und KOGENATE sind vergleichbar. Die Bioäquivalenz wurde gezeigt. Die $t_{1/2}$ ist bei NUWIQ tiefer als bei KOGENATE (14.73 vs. 16.14). Mit der GENA-01-Studie wurde die Wirksamkeit für die Behandlung von Blutungen zu 94.4% mit „sehr gut“ oder „gut“ bewertet. In den meisten Fällen war nur eine Infusion erforderlich, um die Blutung zu behandeln.

Studie 2 (GENA-08) – Valentino L. et al. The first recombinant FVIII produced in human cells – an update on its clinical development programme. Haemophilia 2014: 20; 1-9

Bei der GENA-08 handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, einarmige und offene Phase II-Studie. Dabei wurden die Prophylaxe von Blutungsepisoden und die Behandlung von Durchbruchblutungen anhand der Blutungsfrequenz untersucht.

Der Vergleich der Studiendaten von GENA-01 und GENA-08 zeigt auf, dass Patienten, die eine prophylaktische Behandlung erhielten, signifikant weniger Blutungen hatten als Patienten, die eine Bedarfsbehandlung bekamen. Die Blutungsrate reduziert sich um 96% ($p < 0.0001$), wobei der Faktor VIII-Verbrauch um das Dreifache erhöht war.

Studie 3 (GENA-03 – eine Studie mit 59 Kindern) – Valentino L. et al. The first recombinant FVIII produced in human cells – an update on its clinical development programme. Haemophilia 2014: 20; 1-9 sowie Kessler C. et al. Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management Haemophilia 2015: 21; 1-12

Bei der GENA-03 handelt es sich um eine prospektive, multizentrische und einarmige Phase III-Studie mit 59 Kindern. Die monatliche Rate aller Blutungsepisoden war bei den Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren niedriger als bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren. Vor allem bei älteren Kindern traten mehr traumatische als spontane Blutungen auf, bei den kleinen Kindern waren die beiden Raten vergleichbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von NUWIQ wurde an 135 Personen mit schwerer Hämophilie A in 5 Studien überprüft, wobei 59 Personen unter 12 Jahre alt waren. Ein total von 272 unerwünschten Ereignissen wurde bei 79 Patienten in den 5 Studien beobachtet. Die Mehrheit dieser unerwünschten Wirkungen waren Rhinitis, Nasopharyngitis, andere Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Fieber und Muskelschmerzen. Respiratorische Infektionen wurden vor allem in der pädiatrischen Studie (GENA-03) beobachtet.

12 schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden gemeldet, darunter 1 Todesfall unabhängig von der NUWIQ-Behandlung und 11 Hospitalisationen infolge Trauma und Infektionen.

Die Immunogenität von NUWIQ wurde in klinischen Studien bei 135 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht (74 Erwachsene sowie 61 Kinder). Bei keinem dieser Patienten entwickelten sich inhibitorische Antikörper.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Bedarfstherapie:

Die Dosis und die Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, dem Ort und Ausmass der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten. Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine Internationale Einheit (IE) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ungefähr 2% der normalen Aktivität oder 2IE/dl erhöht.

- 1) Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x erwünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (IE/dl) x 0.5 (IE/kg pro IE/dl)
- 2) Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% des Normalwerts) = 2x verabreichte IE / Körpergewicht (kg)

Prophylaxe:

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 IE Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

Die Dosis und die Dauer der Behandlung richten sich nach mehreren Faktoren, dazu gehören das Körpergewicht des Patienten und der Schweregrad der Hämophilie, Ort und Ausmass einer Blutung und die Grösse eines geplanten, chirurgischen Eingriffs.

Für alle rekombinanten Faktor VIII-Präparate gelten einheitliche Dosierungsrichtlinien, die sich auf die Anzahl der verabreichten Faktor VIII-Einheiten beziehen. Die Menge beruht auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 IE pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ungefähr 2% der normalen Aktivität erhöht.

NUWIQ ist in den Packungsgrössen zu je 1 Durchstechflasche mit 250 IE (100 IE/ml), 500 IE (200 IE/ml), 1000 IE (400 IE/ml) und 2000 IE (800 IE/ml) 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.

NUWIQ wird nicht aus tierischen Zellen hergestellt und ist deshalb frei von nicht-menschlichen Protein-Epitopen. Daraus ergibt sich das sehr geringe Risiko für die Entwicklung von inhibitorischen Antikörpern und keine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteinen.

NUWIQ muss weniger häufig verabreicht werden. Daten zeigen, dass ein mittleres Dosierintervall von 3.5 Tagen bei 66.7% der Patienten ausreichend ist. Mit der laufenden NuPreviq-Studie (GENA-21) wird eine Individualisierung der Therapie untersucht.

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 REFACTO auf der Grundlage der Einheitshosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Es wurde folgender TQV durchgeführt:

Arzneimittel	FAP (250 IE)	FAP/IE
ADVATE	CHF 289.07	CHF 1.1563
HELIXATE	CHF 258.54	CHF 1.0342
KOGENATE	CHF 277.27	CHF 1.1091
NOVOEIGHT	CHF 282.10	CHF 1.1284
REFACTO	CHF 216.61	CHF 0.8664
	CHF 264.718	CHF 1.0589

- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Infusionslösung 250 IE	CHF 229.31	CHF 276.05
Infusionslösung 500 IE	CHF 457.26	CHF 509.70
Infusionslösung 1'000 IE	CHF 913.06	CHF 976.90
Infusionslösung 2'000 IE	CHF 1'815.20	CHF 1'901.60