



(20684) REFIXIA, Novo Nordisk Pharma AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2017

1 Zulassung Swissmedic

REFIXIA wurde von Swissmedic per 05. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

REFIXIA (Nonacog beta pegol) wird eingesetzt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). REFIXIA wird mittels intravenöser Bolus-Injektion über mehrere Minuten nach der Rekonstitution des lyophilisierten Pulvers zur Injektion mit dem Histidin-Lösungsmittel verabreicht. Durch Pegylierung des rekombinanten humanen FIX wird im Vergleich zum nicht modifizierten FIX eine Verlängerung der Halbwertszeit erreicht. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt für Jugendliche zwischen 13 und 17 Jahren 103 Stunden und für Erwachsene ≥ 18 Jahren 115 Stunden im Steady State (geometrisches Mittel).

Studie 1 (NN7999-3747): Recombinant long acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Collins PW et al. Blood, 2014; 124 (26):3880-3886

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte und einseitig verblindete (Patienten unter Prophylaxe wussten nicht, in welche Dosisgruppe sie eingeteilt wurden) Studie. Die Studiendauer betrug 52 Wochen für Patienten in der Prophylaxe-Gruppe und 28 Wochen für Patienten der Bedarfsbehandlungs-Gruppe (on-demand). Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Dosen (10 IE/kg und 40 IE/kg Körpergewicht [KG]) REFIXIA zur Behandlung und Prävention von Blutungsepisoden bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Hämophilie B (FIX-Aktivität $\leq 2\%$). Als Primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten von Inhibitoren (Antikörpern) gegen FIX, definiert als Titer von ≥ 0.6 BU definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden die Klinische Wirksamkeit anhand der Hämostase (Behandlung der Blutungsepisoden), der langfristigen Blutungsprophylaxe (Anzahl Blutungen während der Prophylaxe), der FIX-Aktivität (Surrogatparameter), Patient-reported Outcomes (Patientenfeedback), inklusive gesundheitsspezifischer und krankheitsspezifischer Lebensqualität (HRQoL) und Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung erhoben. Des Weiteren wurden die allgemeine Sicherheit als auch pharmakokinetische Eigenschaften untersucht.

Die Erfolgsrate der Behandlung aller Blutungen betrug insgesamt 92.2% (95% KI, 86.9–95.4). Der Anteil der Blutungen, die mit einer Injektion REFIXIA gestillt wurden, betrug 99% der Blutungen im 40 IE/kg Arm, 84% der Blutungen jeweils im 10 IE/kg Arm und im on-demand-Arm. Bei 5 (17%) von 30 Patienten,

die mit einer wöchentlichen prophylaktischen Dosis von 10 IE/kg und bei 13 (45%) von 29 Patienten die prophylaktisch mit 40 IE/kg behandelt wurden, traten keine behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden auf. In der ‚on-demand‘ Gruppe wies 1 (7%) von 15 Patienten keine behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden auf. Bei 15 behandelten Erwachsenen und Jugendlichen mit Zielgelenken zu Studienbeginn, die ein Jahr lang eine wöchentliche prophylaktische Dosis von 40 IE/kg erhielten, wurden während der Studiendauer bei 10 Patienten (66.7%) keine Blutungen in den Zielgelenken festgestellt.

Studie 2 (NN7999-3774): Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. Carcao M et al. J Thromb Haemost, 2016; 14 (8): 1521-1529

Es handelt sich um eine multizentrische, offene, nicht kontrollierte, einarmige, konfirmatorische Phase-3-Studie über 52 Wochen. Die Patienten erhielten einmal pro Woche eine prophylaktische Dosis von 40 IE/kg KG, leichte und mässige Blutungen wurden mit einer Dosis von 40 IE/kg, schwere Blutungen mit einer Dosis von 80 IE/kg behandelt. 25 zuvor behandelte pädiatrische Patienten (12 Patienten im Alter von 0 bis 6 Jahren, und 13 Patienten im Alter von 7-12 Jahren) mit Faktor Aktivitätswerten < 1%, wurden in die Studien eingeschlossen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten von Inhibitoren (Antikörpern) gegen FIX definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden die Klinische Wirksamkeit anhand der Hämostase (Behandlung der Blutungsepisoden), der langfristigen Blutungsprophylaxe (Anzahl Blutungen während der Prophylaxe), der FIX-Aktivität (Surrogatparameter), Patient-reported Outcomes (Patientenfeedback), inklusive gesundheitsspezifischer und krankheitsspezifischer Lebensqualität (HRQoL) und Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung erhoben.

Insgesamt 42 Blutungen wurden bei 15 Patienten (60.0%) während der Studie behandelt. Die Erfolgsrate für die Behandlung aller Blutungen, betrug 92.9% und war in den beiden Altersgruppen, 0-6 Jahre und 7-12 Jahre, vergleichbar (90.9 %, respektive 93.5 %). Zehn Patienten (40%) berichteten keine Blutungen, 7 (58.3%) der 12 Patienten in der Altersklasse 0-6 Jahre und 3 Patienten (23.1%) von 13 in der Altersklasse 7-12 Jahre. Insgesamt wurden 85.7% der erfolgreich behandelten Blutungen mit lediglich einer Injektion behandelt, während für 11.9% zwei Injektionen erforderlich waren. Die mittlere Dosis für die Behandlung einer Blutung betrug 59.7 IE/kg bei Patienten im Alter von 0–6 Jahren und 47.5 IE/kg bei Patienten im Alter von 7–12 Jahren. Die mediane jährliche Blutungsrate (ABR) für alle Blutungen lag bei 1.0 für die Gesamtpopulation. Alle FIX-Aktivitätswerte lagen nach der Behandlung mit einer Einzeldosis REFIXIA für bis zu 168 Stunden über 0.05 IE/ml (5%). Der FIX-Aktivitätstalwert bei Patienten im Alter von 0–6 Jahren betrug 0.084 IE/ml (8.4%) und bei Patienten im Alter von 7–12 Jahren 0.109 IE/ml (10.9%) (nur Einzeldosis).

Studie 3 (NN7999-3773): Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. Escobar MA et al. Haemophilia, 2016: 1-10

Es handelt sich um eine multizentrische, offene, nicht kontrollierte, einarmige, konfirmatorische Phase-3 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nonacog beta pegol während chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie B. Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter von 13 bis 70 Jahren mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität \leq 2%) bei denen ein grosser chirurgischer Eingriff vorgesehen war. Bei den Patienten durfte es in der Anamnese keine Anwesenheit von Inhibitoren geben und sie mussten mindestens 150 Expositionstage mit einem anderen FIX-Präparat vorweisen. Primärer Endpunkt war die hämostatische Wirkung von Nonacog beta pegol während den chirurgischen Eingriffen. Als sekundäre Endpunkte wurde die allgemeine Sicherheit, einschliesslich der Immunogenität von Nonacog beta pegol bei der Anwendung zur Prävention und Behandlung von Blutungen während chirurgischer Eingriffe, die hämostatische Wirkung während der postoperativen Phase, der Bedarf an Nonacog beta pegol (IE/kg) während der chirurgischen Eingriffe und in der postoperativen Phase, als auch die Notwendigkeit von Transfusionen während chirurgischer Eingriffe und in der postoperativen Phase untersucht. Insgesamt wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine präoperative Dosis von 80 IE/kg Nonacog beta pegol 15 Minuten bis 4 Stunden vor der Operation. Nach der Operation erhielten die Patienten fixe Dosen von 40 IE/kg nach Ermessen des Prüfarztes in Abhängigkeit der gewünschten FIX-Aktivität. Es wurde empfohlen eine FIX-

Aktivität gemäss den Empfehlungen der World Federation of Haemophilia (WFH) anzustreben (40 – 60% vom Tag 1 bis 3, 30 – 50% von Tag 4 bis 6 und 20 – 40% von Tag 7 bis 14).

Bei 10 (76.9%) der chirurgischen Eingriffe wurde die hämostatische Wirkung als exzellent und bei 3 (23.1%) der chirurgischen Eingriffe als gut beurteilt. Postoperativ benötigten 2 Patienten Transfusionen, 7 Patienten verloren zwischen 0–2500 ml Flüssigkeit und bei 2 Patienten traten postoperativ Wundhämatome auf.

Sicherheit und Verträglichkeit:

Es wurden keine unerwarteten Sicherheitsrisiken identifiziert. Die Daten zur Sicherheit von REFIXIA zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel) sind vergleichbar mit anderen Proteinprodukten zur intravenösen Anwendung.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von REFIXIA wurden in einer Phase-1-Studie und vier multizentrischen, nicht kontrollierten Phase-3-Studien untersucht. Die Gesamtzahl der zuvor behandelten männlichen Patienten mit Hämophilie B (FIX Aktivität \leq 2%), die in das klinische Studienprogramm eingeschlossen waren, betrug 115; 72 erwachsene Patienten (im Alter von 18 Jahren und älter), 18 Jugendliche (zwischen 13 und 17 Jahren) und 25 Kinder (zwischen 0 und 12 Jahren). Zehn Patienten nahmen nur an der Einzeldosis-PK-Studie teil. Die Gesamtexposition im klinischen Studienprogramm betrug 8'801 Expositionstage; 40 (35%) der 115 Patienten wurden über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren behandelt. Von diesen Patienten haben 21 Kinder die Behandlung in der Erweiterungsphase der laufenden pädiatrischen Studie mit mindestens 2 Behandlungsjahren fortgesetzt. 54 Patienten in der Prophylaxe Gruppe der pivotalen Studie wurden für 52 Wochen mit REFIXIA behandelt.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen die unter Therapie mit REFIXIA bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel) in Studien auftraten. Insgesamt 115 zuvor behandelte Patienten erhielten in den Durchgeführten Studien REFIXIA für die Dauer von insgesamt 170 Patientenjahren.

Systemorganklasse	Häufigkeit* (%)	Unerwünschte Wirkungen
Störungen des Immunsystems	0.9 (1/115, gelegentlich)	Überempfindlichkeit
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2.6 (3/115, häufig)	Pruritus**
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	3.5 (4/115), häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle***
<p>*Anzahl Patienten mit Reaktion geteilt durch die Summe aller Patienten, die in allen klinischen Studien exponiert wurden (115). **Pruritus umfasst die Begriffe Pruritus und Ohrjucken. *** Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Schmerzen an der Injektionsstelle und Ausschlag an der Injektionsstelle.</p>		

In einer zur Zeit der Einreichung laufenden Studie mit zuvor unbehandelten Patienten trat Anaphylaxie in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Entwicklung des FIX-Inhibitors nach Gabe von REFIXIA auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit von REFIXIA bei zuvor unbehandelten Patienten wurde noch nicht untersucht. Die in der Fachinformation aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. Es wurden keine Interaktionen von Präparaten mit humanem Gerinnungsfaktor IX (rDNA) mit anderen Arzneimitteln berichtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen

REFIXIA ist in den Packungsgrössen zu je 1 Durchstechflasche mit 500 IE (125 IE/ml nach Rekonstitution mit Lösungsmittel), 1000 IE (250 IE/ml nach Rekonstitution mit Lösungsmittel), 2000 IE (500 IE/ml nach Rekonstitution mit Lösungsmittel) erhältlich.

Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie erfahrenen Arztes initiiert werden.

Dosierung

Eine Internationale Einheit (IE) der Faktor IX-Aktivität entspricht der Menge an Faktor IX in einem Milliliter des normalen humanen Plasmas.

Langfristige Prophylaxe

40 IE/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Patienten, die zur langfristigen Prophylaxe behandelt werden und eine Dosis vergessen, werden angewiesen, ihre Dosis bei der Feststellung des Vergessens zu applizieren und anschliessend mit dem gewohnten Dosierungsschema von einer wöchentlichen Dosis fortzufahren. Eine Doppeldosis sollte vermieden werden. Anweisungen zur Behandlung im Falle einer Blutung, die während der Behandlung mit Refixia auftritt, finden sich in der Fachinformation.

Behandlung nach Bedarf

Die Dosierung und die Dauer der Substitutionsbehandlung hängen von Ort und Schweregrad der Blutung ab. Genaue Anweisungen zur Dosierung bei Blutungsepisoden finden sich in der Fachinformation.

Medizinischer Bedarf

Die berichtete Inzidenz der Hämophilie B liegt bei 1 pro 25'000 bis 30'000 männliche Geburten. Hämophilie B ist eine geschlechtsgekoppelte erbliche Blutgerinnungsstörung, bei der die herabgesetzten Spiegel des Faktor IX entweder spontan oder infolge eines Unfalls oder eines chirurgischen Traumas zu starken Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe führen können. Ziel der Behandlung von Patienten mit Hämophilie B ist es, den fehlenden oder ungenügend vorhandenen Faktor IX zu ersetzen, um Blutungen zu verhindern oder zu behandeln. Blutungen, wie Weichteil- oder Gelenksblutungen können akut schmerzhaft sein und auch langfristige Schäden hervorrufen. Kommt es zu intrakraniellen Blutungen können sie akut lebensbedrohlich sein. Faktor IX-Plasmaspiegel werden durch Substitutionsbehandlung erhöht, wobei eine temporäre Korrektur des Faktormangels und der Blutungsneigung erfolgt. REFIXIA ist ein rekombinanter Faktor IX, welcher durch Pegylierung (40-kDA-PEG-Molekül) eine verlängerte Halbwertszeit aufweist. Ziel der Verlängerung der Halbwertszeit ist es die Häufigkeit der Injektionen herab zusetzen und damit zu einer Verbesserung der Adhärenz zur Therapie sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität zu führen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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.

REFIXIA ist indiziert für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit ALPROLIX und IDELVION auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV für 500 IE Refixia beträgt Fr. 1195.48.
- Die Zulassungsinhaberin beantragt freiwillig einen tieferen FAP als den errechneten. Der beantragte FAP für REFIXIA 500 IE von Fr. 1162.50 wird infolgedessen als wirtschaftlich erachtet.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
REFIXIA 1 Amp. c. solvens a 500 I.E.	Fr. 1'162.50	Fr. 1'232.55
REFIXIA 1 Amp. c. solvens a 1000 I.E.	Fr. 2'325.00	Fr. 2'424.15
REFIXIA 1 Amp. c. solvens a 2000 I.E.	Fr. 4'650.00	Fr. 4'807.25

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2018.