



(19466) HIZENTRA, CSL Behring AG

Änderung der Limitierung per 1. Februar 2019

1 Zulassung Swissmedic

HIZENTRA wurde von Swissmedic per 16. August 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„*Substitutionstherapie für Erwachsene und Kinder bei:*

- *Primären Immundefizienzkrankheiten wie:*
- *kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie*
- *allgemeine variable Immundefizienzkrankheit*
- *schwere kombinierte Immundefizienzkrankheit und Wiskott-Aldrich Syndrom*
- *IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen*
- *Myelom oder chronisch lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infektionen.*

Immunmodulatorische Therapie:

- *Hizentra ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach der Stabilisierung mit Immunglobulinen zur intravenösen Verabreichung (IVIg).“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: IgPro20_3003

van Schaik I. N. et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 17.1 (2018): 35-46.

In diese multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit definitiver oder wahrscheinlicher CIDP, die zuvor mit IVIg behandelt wurden und darauf angesprochen haben, eingeschlossen. Vor der Randomisierung wurden die Patienten, bei denen es während einer bis zu 12 Wochen dauernden IVIg-Absetzphase zu einer Verschlechterung kam, in einer bis zu 13 Wochen dauernden Restabilisierungsphase mit IVIg behandelt. 172 Patienten, die zuvor auf die Behandlung mit IVIg angesprochen haben, wurden nach der Randomisierung mit entweder 0.2 g/kg IgPro20, 0.4 g/kg IgPro20 oder Placebo einmal wöchentlich s.c. über 24 Wochen behandelt.

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die ein CIDP-Rezidiv hatten (definiert als ≥ 1 Punkt Zunahme auf der angepassten INCAT-Skala im Vergleich zum Ausgangswert) oder die aus einem anderen Grund aus der Studie ausschieden. Unter Placebo erreichten 63% (95% CI: 50–74), unter 0.2 g/kg IgPro20 39% (95% CI: 27–52) und unter 0.4 g/kg IgPro20 33% (95% CI: 22–46) der Patienten den primären Endpunkt. Beide Dosierungen erwiesen sich dem Placebo überlegen ($p=0.0007$). Die absolute Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo betrug 25% ($p=0.007$) unter 0.2 g/kg IgPro20 und 30% ($p=0.001$) unter 0.4 g/kg IgPro20.

Über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen wurde mit Placebo bei 44%, mit IgPro20 bei 81% (0.4 g/kg) bzw. 67% (0.2 g/kg) der Patienten ein CIDP-Rezidiv verhindert.

Studie 2: IgPro20_3004

Extension Study of Maintenance Treatment with Subcutaneous Immunoglobulin (IgPro20) for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP).

In diese multizentrische, offene Verlängerungsstudie der Studie 3003 wurden 82 Patienten eingeschlossen. Nach Prüfplanänderung 1 waren Patienten, die IgPro20 oder Placebo erhalten hatten oder sich nach einer Rescue-Therapie erholt hatten, geeignet. Zusätzlich mussten sie direkt von Studie 3003 in Studie 3004 übertreten. Die Patienten erhielten 0.2 g/kg IgPro20 einmal wöchentlich über 48 Wochen. Im Falle eines CIDP-Rezidivs war ein Wechsel zu 0.4 g/kg IgPro20 möglich. Im ursprünglichen Prüfplan waren alle Patienten geeignet, die IgPro20 oder Placebo erhalten hatten. Zusätzlich mussten sie nicht direkt von Studie 3003 in Studie 3004 übertreten. Die Patienten erhielten 0.4 g/kg IgPro20 einmal wöchentlich über 24 Wochen, anschliessend 0.2 g/kg IgPro20 einmal wöchentlich über 24 Wochen. Im Falle eines CIDP-Rezidivs war ein Wechsel zu 0.4 g/kg IgPro20 möglich.

Ein CIDP-Rezidiv ist bei 47.9% der Patienten unter 0.2 g/kg IgPro20 und bei 9.7% der Patienten unter 0.4 g/kg IgPro20 während der Studie aufgetreten. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv betrug im Median 266.0 Tage.

Sicherheit/Verträglichkeit

In der Studie 1 wurden in der Niedrigdosis-Gruppe 158 unerwünschte Ereignisse bei 58%, in der Hochdosis-Gruppe 114 unerwünschte Ereignisse bei 52% und in der Placebo-Gruppe 52 unerwünschte Ereignisse bei 37% der Patienten beobachtet. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 28%, 31% bzw. 11% und lokale Reaktionen an der Infusionsstelle bei 19%, 29% bzw. 7% der Patienten in der Niedrigdosis-, Hochdosis- bzw. Placebo-Gruppe auf.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 2 bei 45.2% bzw. 63.9% der Patienten unter 0.2 g/kg IgPro20 (n=73) bzw. 0.4 g/kg IgPro20 (n=72) auf. Am häufigsten wurden lokale Reaktionen an der Infusionsstelle (9.6% bzw. 18.1%) und Nasopharyngitis (8.2% bzw. 8.3%) berichtet. Bei einem mit 0.4 g/kg IgPro20 behandelten Patienten traten drei schwerwiegende lokale Reaktionen (Erythem an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schwellung an der Infusionsstelle) auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Dosisstärken 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml und 10 g/50 ml werden in der Packungsgrösse 1 Durchstechflasche angeboten.

Die Therapie mit HIZENTRA wird 1 Woche nach der letzten IVIg-Infusion eingeleitet. Die empfohlene initiale subkutane Dosis ist 0.4 g/kg KG pro Woche. Wenn ein Patient klinisch stabil ist, kann die wöchentliche Dosis auf ein Minimum von 0.2 g/kg KG reduziert werden. Falls es zu einem Rückfall kommt, nachdem die Dosis auf 0.2 g/kg KG pro Woche gesenkt wurde, sollte zur höheren subkutanen Dosis von 0.4 g/kg KG pro Woche zurückgekehrt werden. Wenn der Patient nicht anspricht oder es zu einem Rückfall unter der höheren Dosis kommt, muss zu IVIg mit einer initialen Sättigungsdosis gewechselt werden. Falls es zu einer Rescue-Behandlung mit IVIg kommt, kann eine Rückkehr zur SCIG Therapie nicht empfohlen werden. Die wöchentliche Dosis kann in kleinere Dosen aufgeteilt und in der gewünschten Häufigkeit verabreicht werden. Für Dosierungen alle zwei Wochen muss die Dosis verdoppelt werden.

Die Therapie der CIDP kann mit den bestehenden Packungen durchgeführt werden.

Medizinischer Bedarf

IVIg sind eine etablierte Therapieoption für zur Behandlung von CIDP. HIZENTRA ist eine subkutan anwendbare Option für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit CIDP, die stabil auf Immunglobulin zur intravenösen Anwendung eingestellt sind.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung des Antikörpermangelsyndroms und chronisch inflammatorischer demyelisierender Polyneuropathie (CIDP). Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit CUVITRU (1 Durchstechflasche, 1 g; Fr. 62.20), GAMMANORM (1 Durchstechflasche, 1650 mg; Fr. 102.63) und SUBCUVIA (1 Durchstechflasche, 800 mg; Fr. 49.76) auf der Grundlage der Kosten pro Gramm Immunglobulin (Fr. 62.20).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 55.46 / Fr. 110.91 / Fr. 221.83 / Fr. 556.89), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, FR, SE, BE, FI und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche, 1 g	Fr. 58.83	Fr. 83.95
1 Durchstechflasche, 2 g	Fr. 117.66	Fr. 151.45
1 Durchstechflasche, 4 g	Fr. 235.32	Fr. 286.55
1 Durchstechflasche, 10 g	Fr. 588.30	Fr. 691.75