



## (20857) FIBRYGA, Octapharma AG

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

FIBRYGA wurde von Swissmedic per 22. November 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit kongenitaler Hypo- oder Afibrinogenämie mit Blutungsneigung.  
Als Ergänzungstherapie bei der Behandlung von unkontrollierten schweren Blutungen bei erworbenem Fibrinogenmangel.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Studie 1: FORMA-01

**Ross C et al. Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 16.2 (2018): 253-261.**

In diese randomisierte, offene, kontrollierte, cross-over Phase-II-Studie wurden 22 Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit kongenitaler Afibrinogenämie eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine einzelne Dosis von entweder 70 mg/kg FIBRYGA oder 70 mg/kg HAEMOCOMPLETTAN P. Das Crossover fand nach 45 d statt.

Die mittlere verabreichte Fibrinogen-Dosis betrug 76.88 mg/kg bei FIBRYGA und 69.74 mg/kg bei HAEMOCOMPLETTAN P. Die  $AUC_{norm}$ -Werte über 144 h nach Verabreichung waren signifikant höher bei FIBRYGA im Vergleich zu HAEMOCOMPLETTAN P (1.196; 90% CI: 1.117, 1.281;  $p=0.0002$ ). Die Clearance war signifikant geringer bei FIBRYGA im Vergleich zu HAEMOCOMPLETTAN P (0.836, 90% CI: 0.781, 0.895;  $p=0.0002$ ). Die mittlere maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) erhöhte sich von 0 mm auf 9.68 mm unter FIBRYGA und von 0 mm auf 10.00 mm HAEMOCOMPLETTAN P 1 h nach der Infusion. Der Unterschied war nicht signifikant ( $-0.32$  mm; 95% CI:  $-1.70, 1.07$ ).

##### Studie 2: FORMA-02

**Lissitchkov T et al. Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: an interim analysis of a Phase III trial. *Transfusion* 58.2 (2018): 413-422.**

In diese offene, nicht-kontrollierte Phase-III-Studie wurden Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit kongenitaler Afibrinogenämie oder schwerer Hypofibrinogenämie oder Plasmafibrinogenaktivität von  $\leq 50$  mg/dl eingeschlossen. Die Patienten erhielten individuelle Dosen von Fibrinogen um einen Zielspiegel von 100 mg/dl (untere Grenze 80 mg/dl) bei leichten Blutungen oder kleinen Operationen und 150 mg/dl (untere Grenze 130 mg/dl) bei starken Blutungen oder grossen Operationen zu erreichen. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 13 Patienten eingeschlossen. Die hämostatische Wirksamkeit in der Behandlung aller Blutungsepisoden wurde bei 11 Patienten, die 23 Blutungsepisoden hatten, untersucht. 21 Blutungsepisoden (91.3%) konnten mit einer Infusion behandelt werden. Die mediane

Fibrinogen-Dosis betrug 58.8 mg/kg pro Blutungsepisode und 57.5 mg/kg pro Infusion. Die mittlere maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) wurde 1 h nach der Infusion signifikant erhöht von 0.0 mm auf 6.5 mm (95% CI: 5.65–7.40;  $p < 0.0001$ ). Die hämostatische Wirksamkeit in der chirurgischen Prophylaxe von Blutungen wurde bei 4 Patienten, bei denen 4 Operationen durchgeführt wurden, untersucht. Die mediane Gesamtdosis pro Operation betrug 93.5 mg/kg mit einer medianen Dosis von 26.0 mg/kg pro Infusion, einschliesslich der präoperativen Initialdosis und Infusionen nach Bedarf. Die intraoperative und postoperative Wirksamkeit wurde durch die Prüfarzte und independent data monitoring and endpoint adjudication committee (IDMEAC) als 100% (90% CI: 0.5–1.0) für jeden Fall bewertet.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

In klinischen Studien wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet: leichte Pyrexie, die von einem Patienten berichtet wurde, sowie Arzneimittelexanthem, das sich als leichte Hautreaktion mit Juckreiz und Rötung nach Anwendung des Arzneimittels äusserte und ebenfalls von einem Patienten berichtet wurde.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

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

Es wird die Packung 1 Durchstechflasche mit 1 g Pulver angeboten. Nach Rekonstitution mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke enthält Fibryga ca. 20 mg/ml humanes Fibrinogen.

Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach der Schwere der Störung, nach Lokalisation und Ausmass der Blutung sowie nach dem klinischen Zustand des Patienten. Um übermässige Blutungen bei chirurgischen Eingriffen zu verhindern, wird eine prophylaktische Behandlung empfohlen, um den Fibrinogenspiegel auf 1 g/l anzuheben und auf diesem Wert zu halten, bis die Hämostase unter Kontrolle ist, und auf über 0.5 g/l zu halten, bis die Wundheilung abgeschlossen ist. Bei der Behandlung von Blutungen sollte der Fibrinogenspiegel im Plasma auf den empfohlenen Zielwert von 1 g/l angehoben werden. Zur Behandlung von Blutungen werden anfänglich 1-2 g verabreicht mit nachfolgenden Infusionen nach Bedarf. Im Fall von schweren Blutungen, z.B. bei grossen chirurgischen Eingriffen, können grössere Mengen (4-8 g) Fibrinogen benötigt werden.

#### **Medizinischer Bedarf**

Nach Verletzungen oder operativen Eingriffen kann ein Mangel an Fibrinogen zu lebensbedrohlichen Blutungen führen. FYBRIGA ist eine zusätzliche Behandlungsoption zu den bestehenden Fibrinogen-Präparaten.

### **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.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit HAEMOCOMPLETTAN P (1 Flasche, 1 g; Fr. 395.51) auf der Grundlage der Kosten pro Gramm Fibrinogen (Fr. 395.51).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 496.88), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, GB, SE, FI, BE, FR, 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:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Durchstechflasche, 1 g	Fr. 446.20	Fr. 498.35