



## (20529) KOVALTRY, Bayer (Schweiz) AG

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

#### 1 Zulassung Swissmedic

KOVALTRY wurde von Swissmedic per 18. August 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Mangel an Blutgerinnungsfaktor-VIII) für alle Altersstufen. KOVALTRY enthält keinen von Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

KOVALTRY (Octocog alfa) ist eine Weiterentwicklung von KOGENATE, das seit 1994 auf dem Schweizer Markt erhältlich ist. Die Blutgerinnungsfaktor VIII-Aminosäuresequenz, das verwendete Zelllinien-System, der Wirkmechanismus und die Zusammensetzung der Wirk- und Hilfsstoffe im Endprodukt sind gleich.

#### **Studie 1 (LEOPOLD I) – Saxena K. et al. Efficacy and Safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia; 2016:1-7**

In der multizentrischen, offenen, cross-over, randomisierten Studie wurden PK, Sicherheit und Wirksamkeit von Prophylaxe-Behandlung und Hämostase während chirurgischen Eingriffen an 73 Patienten im Alter von 12-61 Jahren untersucht. Die Studiendauer betrug ein Jahr mit einer optionalen Verlängerung um ein weiteres Jahr. Die Prophylaxe-Patienten (n=62) erhielten eine mediane Dosis von 31.2 IE/kg (2x wöchentlich) bzw. 28.6 IE/kg (3x wöchentlich). Die mediane jährliche Blutungsrate bei Patienten bei prophylaktischer Behandlung war 1.0 (2x wöchentlich) bzw. 2.0 (3x wöchentlich). 86% der Blutungen konnten mit  $\leq 2$  Infusionen behandelt werden. In der Patientengruppe mit chirurgischen Interventionen wurde die hämostatische Wirksamkeit bei allen Eingriffen (12 grössere, 26 kleiner) mit „exzellent“ oder „gut“ bewertet. Das PK-Profil von KOVALTRY war non-inferior zu dem von KOGENATE und ergab eine signifikant längere Halbwertszeit für KOVALTRY (13.4h vs. 12.2h, p=0.011 mit einstufigem aPTT Test, und 13.8h vs. 12.0h, p=0.0016 mit chromogenem Test). Weitere PK Parameter deuteten ebenfalls auf ein günstigeres PK Profil von KOVALTRY gegenüber KOGENATE hin.

#### **Studie 2 (LEOPOLD II) – Kavakli K. et al. Prophylaxis vs. On-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost 2015;13:360-9**

In einer weiteren multizentrischen, offenen, unkontrollierten, randomisierten Studie wurde die Prophylaxe-Behandlung mit der Bedarfsbehandlung während eines einjährigen Behandlungszeitraums bei 83 Patienten im Alter von 12-65 Jahren verglichen, die zuvor episodisch behandelt worden waren. Die Patienten wurden in Gruppen mit Bedarfsbehandlung bzw. Prophylaxe randomisiert. Die mediane jährliche Blutungsrate bei Patienten mit prophylaktischer Anwendung war 4.9 verglichen mit 57.7 bei Patienten mit Bedarfsbehandlung. 97% der Blutungen in der Bedarfsbehandlungsgruppe

und 100% der Blutungen in der Prophylaxe-Gruppe konnten mit  $\leq 2$  Infusionen behandelt werden. Bei allen chirurgischen Interventionen (1 grössere, 20 kleinere) wurde die hämostatische Wirksamkeit mit „exzellent“ oder „gut“ bewertet.

### **Studie 3 (LEOPOLD Kids) – Ljung R. et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: results of the LEOPOLD Kids Trial Haemophilia 2015:1-7**

In dieser multizentrischen offenen, unkontrollierten Studie wurde die Sicherheit, Wirksamkeit und PK bei 51 vorbehandelten Kindern unter 12 Jahren (Altersbereich: 1-11 Jahre) untersucht. Die mediane ABR aller Blutungen innerhalb 48h nach Prophylaxe-Gabe betrug für Kinder von 6 bis <12 Jahren 0.00 und für Kinder <6 Jahren 1.88. 90% aller übrigen Blutungen konnten mit  $\leq 2$  Injektionen erfolgreich behandelt werden.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Die Angaben zum Sicherheitsprofil von KOVALTRY basieren auf insgesamt 193 Patienten aus drei Phasen III-Studien. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen standen mit möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang, einschliesslich Kopfschmerzen (7.3%), Fieber (4.1%), Juckreiz (3.1%), Hautausschlag (2.6%) und Bauchbeschwerden (1.6%).

Die Immunogenität von KOVALTRY wurde an vorbehandelten Patienten (PTPs) untersucht. In klinischen Studien mit KOVALTRY an etwa 200 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII<1%), die an  $\geq 50$  Expositionstagen mit Faktor-VIII-Konzentraten vorbehandelt waren, ist kein Fall von Hemmkörperbildung aufgetreten. Die klinische Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) dauert an. Zum Zeitpunkt des Zulassungsgesuchs wurden 9 Patienten behandelt; bei einem Patienten lag eine klinisch relevante Hemmkörperbildung vor (hohe Titer).

In abgeschlossenen klinischen Studien mit 51 pädiatrischen vorbehandelten Patienten (PTPs) wurden hinsichtlich der Häufigkeit, Art und Schwere der unerwünschten Wirkungen keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt.

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

Die Dosierung und die Dauer der Faktor-VIII-Substitution richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht des Patienten, dem Grad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmass der Blutung, Hemmkörpertiter und gewünschtem Faktor-VIII-Plasmaspiegel. Die Berechnung der erforderlichen Faktor-VIII-Dosierung basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 IE Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma 1.5% bis 2.5% - bezogen auf den Normalwert – anhebt. Die erforderliche Dosis wird anhand folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten (IE) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (IE/dl oder % der Norm) x Kehrwert der beobachteten Recovery.

Die übliche Einzeldosis beträgt 10-30 IE/kg Körpergewicht. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen werden höhere Dosierungen empfohlen.

Prophylaxe:

Für die Langzeitprophylaxe wird eine Dosis von 20-40 IE/kg Körpergewicht 2-3x pro Woche empfohlen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Einzeldosen erforderlich sein.

KOVALTRY ist in den Packungsgrössen zu je 1 Durchstechflasche mit 250 IE, 500 IE, 1'000 IE und 2'000 IE 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.

KOVALTRY ist eine Weiterentwicklung von KOGENATE, das seit 1994 auf dem CH Markt erhältlich ist. Die FVIII-Aminosäuresequenz, das verwendete Zelllinien-System, der Wirkmechanismus, die Zusammensetzung der Wirk- und Hilfsstoffe im Endprodukt sind gleich.

#### 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, NUWIQ, ELOCTA und REFACTO 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	Fr. 277.27	Fr. 325.20
1 Fertigspritze à 500 IE	Fr. 528.66	Fr. 582.90
1 Fertigspritze à 1'000 IE	Fr. 1'056.68	Fr. 1'124.10
1 Fertigspritze à 2'000 IE	Fr. 2'108.09	Fr. 2'201.80