



(20878) JIVI, Bayer (Schweiz) AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2019

1 Zulassung Swissmedic

JIVI wurde von Swissmedic per 18. Juni 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten (PTPs) ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Jivi 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:

Es liegen zwei Studien vor, in denen vorbehandelte, erwachsene Patienten (>12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A behandelt wurden: eine Phase I-Studie, in der die Pharmakokinetik im Vergleich zu nicht-pegyliertem Faktor VIII untersucht wurde, und eine Phase II/III-Studie, in der Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von JIVI in unterschiedlichen Einsatzgebieten (Bedarf, Prophylaxe) und in unterschiedlichen Dosierungen erhoben wurden.

Studie 1 – Coyle TE et al. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2014 Apr;12(4):488-96.

In dieser prospektiven, multizentrischen, offenen, Phase I-Studie wurde die Pharmakokinetik und die Verträglichkeit einer Behandlung mit Damoctocog alfa pegol (BAY 94-9027) nach einer einzigen und nach wiederholter Verabreichung bei 14 Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Patienten waren zwischen 21 und 58 Jahren alt, wiesen einen Faktor VIII-Titer von <1 % auf, hatten ≥ 150 Tage Behandlung mit einem anderen Faktor VIII hinter sich und keine Faktor VIII-Hemmkörper. Die Patienten wurden in zwei Kohorten aufgeteilt (je 7 Patienten), die mit unterschiedlichen Dosierungen Faktor VIII behandelt wurden.

Nach einer 3-tägigen Washout-Zeit wurde eine Einzeldosis nicht-pegylierter Faktor VIII verabreicht (Kohorte 1: 25 I.E. pro kg KG / Kohorte 2: 50 I.E. pro kg KG). Anschliessend wurden 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 8, 24 und 48 Stunden nach dieser Einzeldosis pharmakokinetische Messungen vorgenommen.

Nach einer weiteren 3-tägigen Washout-Zeit wurde eine Einzeldosis pegylierter Faktor VIII (JIVI) verabreicht (Kohorte 1: 25 I.E. pro kg KG / Kohorte 2: 60 I.E. pro kg KG). Anschliessend wurden 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 8, 24, 48, 72, 96–144 und 168 Stunden nach dieser Einzeldosis pharmakokinetische Messungen vorgenommen.

Danach wurden die Patienten in beiden Kohorten während 8 Wochen zu Hause weiterbehandelt. In der Kohorte 1 erhielten die Patienten 25 I.E. pro kg KG 2mal wöchentlich und in der Kohorte 2 60 I.E. pro kg KG 1mal wöchentlich.

JIVI zeigte gegenüber nicht-pegyliertem Faktor VIII (Kogenate SF Bio-Set) eine um etwa 1.4-fach verlängerte terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) aufgrund einer reduzierten Clearance und eine um das etwa 1.4-

fache vergrößerte Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) normiert auf die Dosis (kg h⁻¹ dL⁻¹). Nach einer Einzeldosis ergaben sich folgende Werte (chromogene Messung):

Kohorte 1	Dosis	t _{1/2} (h)	AUC _{norm} (kg h ⁻¹ dL ⁻¹)
Faktor VIII nicht-pegyliert	25 I.E. pro kg KG	12.0 (8.4-18.7)	44.3 (23.2-85.4)
Faktor VIII pegyliert (JIVI)	25 I.E. pro kg KG	18.2 (13.7-28.1)	61.3 (51.1-113.0)
Kohorte 2	Dosis	t _{1/2} (h)	AUC _{norm} (kg h ⁻¹ dL ⁻¹)
Faktor VIII nicht-pegyliert	50 I.E. pro kg KG	13.0 (10.2-15.9)	50.0 (34.7-97.8)
Faktor VIII pegyliert (JIVI)	60 I.E. pro kg KG	18.5 (15.1-23.4)	72.1 (51.4-143.0)

Das in Woche 8 nach wiederholter Gabe erstellte PK-Profil war mit dem PK-Profil nach der ersten Gabe vergleichbar. Ein dosisproportionaler Anstieg wurde zwischen 25 und 60 IE/kg beobachtet.

Während und nach der Behandlung waren keine Antikörper gegen Damoctocog alfa pegol messbar – weder gegen den Damoctocog alfa-Teil noch gegen den PEG-Rest. Ein Fall einer schwerwiegenden unerwünschten Wirkung (Blutung in das Muskelgewebe im rechten Becken) wurde als nicht durch die Studienmedikation verursacht beurteilt.

Studie 2 – Reding MT et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. J Thromb Haemost. 2017 Mar;15(3):411-419. – PROTECT VIII-Studie, NCT01580293

In dieser multizentrischen, teilweise randomisierten, offenen, Phase II/III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Damoctocog alfa pegol (BAY 94-9027, JIVI) bei dessen Verabreichung im Rahmen der Hämostasekontrolle bei operativen Eingriffen, dessen Verabreichung zur Bedarfsbehandlung und dessen Verabreichung in der Langzeitprophylaxe in unterschiedlichen Dosierungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Patienten waren zwischen 12 und 65 Jahre alt, männlich, wiesen einen Faktor VIII-Titer von <1 % auf, hatten ≥150 Tage Behandlung mit einem anderen Faktor VIII hinter sich und keine Faktor VIII-Hemmkörper. Die Patienten wurden in einen Bedarfsbehandlungs-Arm oder in einen von 4 Langzeitprophylaxe-Armen eingeteilt. Die Einteilung in einen der Langzeitprophylaxe-Arme erfolgte aufgrund der Anzahl Blutungen, die während einer 10-wöchigen Run-In Phase auftraten, während der 2mal wöchentlich 25 I.E. pro kg KG verabreicht wurde. Somit ergaben sich die folgenden 5 Studienarme:

Bedarfsbehandlung mit individueller Dosierung (n=20) während 36 Wochen

Patienten mit vorheriger Bedarfsbehandlung. Individuelle Dosierung zur Kontrolle der Hämostase vor, während und nach 20 grösseren operativen Eingriffen.

Langzeitprophylaxe 2mal wöchentlich 30-40 I.E. pro kg KG (n=13) während 26 Wochen

Patienten mit ≥2 Blutungen während der Run-In Phase.

Langzeitprophylaxe 2mal wöchentlich 30-40 I.E. pro kg KG (n=11) während 26 Wochen

Patienten mit 0 oder 1 Blutung während der Run-In Phase.

Langzeitprophylaxe alle 5 Tage 45-60 I.E. pro kg KG (n=43) während 26 Wochen

Patienten mit 0 oder 1 Blutung während der Run-In Phase.

Langzeitprophylaxe alle 7 Tage 60 I.E. pro kg KG (n=43) während 26 Wochen

Patienten mit 0 oder 1 Blutung während der Run-In Phase.

Die Patienten wurden über 26 Wochen verfolgt. Dabei fielen die jährlichen Blutungsraten (annualized bleeding rate, ABR) und die Anteile an Patienten ohne Blutungen in den 5 Studienarmen wie folgt aus:

Patienten	Bedarfs-Arm (n=20)	Run-In ≥2Blutungen/Wo (n=13)	Run-In ≤1Blutungen/Wo (n=11)	Run-In ≤1Blutungen/Wo (n=43)	Run-In ≤1Blutungen/Wo (n=43, ITT)	Run-In ≤1Blutungen/Wo (n=32, PPT)
Dosis	individuell	2mal/Wo 30-40 I.E.	2mal/Wo 30-40 I.E.	alle 5 Tage 45-60 I.E.	alle 7 Tage 60 I.E.	alle 7 Tage 60 I.E.
Mediane ABR	23.4 (17.8;37.3)	4.1 (2.0;10.6)	1.9 (0.0;5.2)	1.9 (0.0;4.2)	3.9 (0.0;6.5)	1.0 (0.0;4.3)
Blutungsfrei	0 (0 %)	2 (15.4 %)	5 (45.5 %)	19 (44.2 %)	16 (37.2 %)	16 (50 %)

ITT=intention to treat, PPT=per protocol

Zwischen Woche 0 und Woche 36 traten über alle 5 Studienarme 702 Blutungen auf. 81.1 % dieser Blutungen konnten mit einer einzigen Infusion behandelt werden, 9.5 % mit zwei Infusionen und 9.4 %

mit drei oder mehr Infusionen. Bei 72.4 % aller behandelten Blutungsepisoden wurde die hämostatische Wirksamkeit als gut oder exzellent eingestuft.

Während und nach der Behandlung waren keine Antikörper gegen Damoctocog alfa pegol messbar. Vorübergehend positive Befunde gab es in Bezug auf nicht-neutralisierende Antikörper gegen Damoctocog alfa pegol. 100 von den 134 Patienten (74.6 %) berichteten über ≥ 1 unerwünschte Wirkung. Die Art der unerwünschten Wirkungen entsprach den unerwünschten Wirkungen, die bei Hämophilie-Patienten erwartet werden. Als häufigste unerwünschte Wirkungen traten Nasopharyngitis (n = 24 [17.9 %]), Kopfschmerzen (n = 16 [11.9 %]), Gelenkschmerzen (n = 10 [7.5 %]), Rückenschmerzen (n = 8 [6.0 %]), Husten (n = 8 [6.0 %]) und Nasenbluten (n = 8 [6.0 %]) auf. Der Studienarzt beurteilte bei 12 Patienten (9 %) die unerwünschten Wirkungen als im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Zwei Patienten brachen die Studie ab wegen kurzen, sich selber limitierenden Überempfindlichkeitsreaktionen, die während der Behandlung auftraten. Bei einem Patienten traten die Überempfindlichkeitsreaktionen während der ersten Exposition zu Damoctocog alfa pegol auf und beim zweiten nach der vierten.

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Daten zur Sicherheit von JIVI bei Patienten ab 12 Jahren wurden in den Studien 1 und 2 im Rahmen von sekundären Endpunkten erhoben. Bei Kindern unter 12 Jahren wurde in einer Studie ein erhöhtes Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt, so dass JIVI für die Anwendung bei dieser Patientengruppe nicht indiziert ist (Quellen: Fachinformation Swissmedic, Zulassungsunterlagen FDA).

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Jährliche Blutungsraten (ABR) von Vergleichsarzneimitteln sind in den entsprechenden Fachinformationen wie folgt beschrieben:

	Einsatzgebiet / Dosierung	ABR-Werte
ADYNOVI Studie A 137 Patienten im Alter von 12-65 Jahren	Langzeitprophylaxe	1.9 (min. 0.0, max. 18.4)
	spontane Blutungen	0.0 (min. 0.0, max. 18.2)
	Gelenkblutungen	0.0 (min. 0.0, max. 13.1)
KOVALTRY Studie A 73 Patienten im Alter von 12-61 Jahren	35 IE/kg (24-43 IE/kg), 2mal wöchentlich	1.0
	31 IE/kg (21-42 IE/kg), 3mal wöchentlich	2.0
KOVALTRY Studie B 80 Patienten im Alter von 14-59 Jahren	Bedarfsbehandlung 28 IE/kg (11-49 IE/kg).	60.0
	Langzeitprophylaxe 21-34 IE/kg, 2mal wöchentlich (low dose)	4.0
	Langzeitprophylaxe 30-42 IE/kg, 3mal wöchentlich (high dose)	2.0

JIVI wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit ELOCTA verglichen und zeigte eine im Vergleich zu ELOCTA signifikant grössere Fläche unter der Kurve (2940 [37.8, 2440–3550] IU h/dL versus 2360 [31.8, 2010–2770] IU h/dL, p = 0.0001; Shah et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. Ann Hematol. 2019 Jun 24; NCT03364998). Ob die pharmakokinetischen Unterschiede einen Einfluss auf den Schutz vor Blutungen haben, wurde in dieser Studie nicht adressiert.

Das BAG geht basierend auf den aktuell vorliegenden Daten davon aus, dass sich JIVI in Bezug auf das Sicherheitsprofil bei Kindern unter 12 Jahren von den bereits in der SL aufgeführten rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln unterscheidet.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

JIVI zeigte in einer Phase II/III-Studie bei der Verabreichung im Rahmen der Langzeitprophylaxe ABR-Werte von zwischen 1.0 und 4.1 je nach Dosierung und je nach Patienten-Subgruppe. Bei der Bedarfsbehandlung lag der mediane ABR-Wert bei 23.4. Das BAG ist der Ansicht, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit von JIVI in Bezug auf die zugelassene Indikation mit den beiden vorgelegten Studien

gezeigt wurden, und erachtet JIVI entsprechend bei Patienten ab 12 Jahren als mit anderen rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln vergleichbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Allgemeine Dosierungsanweisungen (Entwurf Fachinformation)

Die Dosierung und die Dauer der Faktor-VIII-Substitution richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig vom Gewicht des Patienten, dem Grad des Faktor-VIII-Mangels, Ort und Ausmass der Blutung 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 um 1.5 % bis 2.5 % – bezogen auf den Normalwert – anhebt.

Dosierungsanweisungen für die Langzeitprophylaxe (Entwurf Fachinformation)

Alle Therapieentscheidungen zur Ermittlung des geeigneten Prophylaxeschemas sind gemäss der klinischen Einschätzung auf Basis der Charakteristika und des Therapieansprechens des einzelnen Patienten zu treffen. Die empfohlene Anfangsprophylaxe ist 30-40 IE/kg 2 x pro Woche. Basierend auf der Blutungshäufigkeit des Patienten können 45-60 IE/kg alle 5 Tage angewendet werden. JIVI kann weiter individuell auf weniger häufigere Dosierung z.B. 60 IE/kg alle 7 Tage eingestellt werden.

Packungsgrössen

JIVI soll in Packungsgrössen zu 500 IE, 1000 IE, 2000 IE und 3000 IE (je 1 Durchstechflasche) in die SL aufgenommen werden. Von allen bereits in der SL aufgeführten rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln steht mit einer Packungsgrösse zu 250 I.E. zusätzlich eine noch kleinere Packungsgrösse zur Verfügung. Das BAG erhielt das Vorbringen der ZulassungsinhaberIn durch eine Expertenmeinung bestätigt, dass die Packungsgrösse zu 250 I.E. hauptsächlich bei der Behandlung von Kindern zur Anwendung komme und dass diese Packungsgrösse daher bei JIVI nicht zur Verfügung stehen müsse. Das BAG erachtet JIVI mit den Packungsgrössen zu 500, 1000, 2000 und 3000 I.E. als zweckmässig.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

JIVI wurde von der EMA am 22. November 2018 mit folgender Indikation zugelassen: „*Treatment and prophylaxis of bleeding in previously treated patients \geq 12 years of age with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency).*“

FDA

Die Beurteilung und die Zulassung der FDA beruht auf 3 Studien: PROTECT VIII-Studie (Hauptstudie, Studie 2 oben), PROTECT Kids Hauptstudie, PROTECT Kids Teil 2. In der PROTECT Kids Studie waren 73 Kinder im Alter von weniger als 12 Jahren eingeschlossen und wurden mit unterschiedlichen Dosierungsschemata behandelt. Bei 12 Kindern wurde ein Verlust der Wirksamkeit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Bei 10 von diesen 12 Kindern wurde ein PEG-Antikörper nachgewiesen. Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 4 Kindern (5.5 %) auf. Drei dieser Kinder waren weniger als 6 Jahre alt und ein Kind war 6 Jahre alt. Wirksamkeitsverlust trat bei 8 Kindern (18 %) auf, die jünger waren als 6 Jahre alt. Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen fiel somit bei Kindern 4mal häufiger auf als bei erwachsenen Patienten. Basierend darauf kommt die FDA zum Schluss, dass JIVI für die Behandlung von Kindern im Alter von weniger als 12 Jahren nicht zugelassen werden kann und dass die von der ZulassungsinhaberIn beantragte Indikation diesem Umstand Rechnung trägt.

Beurteilung ausländischer Institutionen

IQWiG/G-BA

Der G-BA und das IQWiG haben eine Nutzenbewertung von JIVI in Bezug auf das Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel)“ durchgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom

G-BA rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate bestimmt. Ein Kostenvergleich wurde auf Basis der Jahrestherapiekosten durchgeführt. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von JIVI keine geeigneten Daten vorliegen, kommt der G-BA in einer Gesamtschau zum Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (20. Juni 2019).

Von den Institutionen HAS, NICE, SMC und NCPE lagen zum Verfügungszeitpunkt keine Beurteilungen vor.

Medizinischer Bedarf

Das BAG erachtet den Bedarf für JIVI als gering, da bereits zwei rekombinante Faktor VIII-Arzneimittel mit verlängerter Halbwertszeit (ADYNOVI, ELOCTA) in der SL aufgeführt sind. Die Zulassungsinhaberin sieht den Bedarf dahingehend, dass eine weitere Senkung der Injektionsfrequenz im Vergleich zu den bereits in der SL aufgeführten Faktor VIII-Arzneimittel mit verlängerter Halbwertszeit von Interesse ist und dass dies mit JIVI im Vergleich zu ELOCTA gezeigt und somit erreicht wurde.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit Limitierungen:
*„Zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten (PTPs) ≥12 Jahre mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).
 Jivi enthält keinen von Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.“*
„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 TQVs mit allen rekombinanten Faktor VIII-Arzneimitteln auf Basis der Jahrestherapiekosten wie folgt:

Arzneimittel	I.E. / Packung	Prophylaxe Dosis [IE/kg KG]	mittlere Dosis / kg KG [IE]	mittlere Dosis / 72 kg KG [IE]	Prophylaxe Dosis / Jahr [IE/kg KG]	FAP [Fr.]	FAP/IE	JTK [Fr.]
Advate	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	233.99	0.93596	307462.8599326
Adynovi	250	40-50 2 mal pro Woche	45	3240	337885.7143	258.36	1.03344	349184.6125523
Afstyla	250	20-50 2-3 mal pro Woche	35	2520	328500.0001	236.67	0.94668	310984.3801022
Elocta	250	25-65 alle 3-5 Tage	45	3240	315360.0000	247.17	0.98868	311790.1247893
Kovaltry	250	20-40 2-3 mal pro Woche	30	2160	281571.4287	259.31	1.03724	292057.1486674
NovoEight	250	20-40 alle 2 Tage od.	30	2160	394200.0000	211.44	0.84576	333398.5920000
		20-50 3 mal pro Woche	35	2520	394200.0000			
Nuwiq	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	229.31	0.91724	301313.3399340
ReFacto	250	20-40 alle 2-3 Tage	30	2160	328499.9999	216.61	0.86644	284625.5399376
TQV-Niveau								311352.0747394

Und bei JIVI unter Berücksichtigung von allen drei Dosierungsangaben nach Fachinformation:

Prophylaxe Dosis [IE/kg KG]	mittlere Dosis pro kg KG	mittlere Dosis pro 72 kg KG	mittlere Dosis pro Jahr
30-40 2 mal pro Woche	35 I.E.	2520 I.E.	262800.0000 I.E.
45-60 alle 5 Tage	52.5 I.E.	3780 I.E.	275940.0000 I.E.
60 alle 7 Tage	60 I.E.	4320 I.E.	225257.1428 I.E.
Mittelwert der Dosierungsangaben		3540 I.E.	254665.7143 I.E.

Mit den durchschnittlichen JTK der Vergleichsarzneimittel und der mittleren Dosis von JIVI pro Jahr resultiert im TQV für JIVI ein wirtschaftlicher FAP pro I.E. von Fr. 1.22259125 und ein wirtschaftlicher FAP für die Packung JIVI zu 500 I.E. von Fr. 611.30.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 19. Juli 2019, Preisen aus 6 Referenzländern (AT, BE, DE, DK, NL, SE) und Wechselkursen von Fr. 1.13/Euro, Fr. 1.29/GBP, Fr. 0.1521/DKK und Fr. 0.1087/SEK:

Packung/Dosierung	APV (FAP)
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 500 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 558.57
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 1'122.79
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 2000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 2'253.41
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 3000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 3'379.68

- mit einer Gewichtung des APV (Fr. 558.57) und des TQV (Fr. 611.30) im Verhältnis 1:1,
- mit einer linearen Preisbildung,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 500 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 584.94	Fr. 640.55
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 1000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 1169.88	Fr. 1'240.15
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 2000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 2'339.76	Fr. 2'439.25
1 Durchstechflasche, Trockensubstanz 3000 I.E. c Solv 2.5 ml	Fr. 3'509.64	Fr. 3'638.40