



(20837) TRELEGY ELLIPTA, GlaxoSmithKline AG

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

1 Zulassung Swissmedic

TRELEGY ELLIPTA wurde von Swissmedic per 20. September 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

«Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit ≥ 1 Exazerbation in den letzten 12 Monaten, die unter einer Kombination mit ICS und LABA oder einer Kombination mit LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind».

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1 - Lipson DA et al., AM J Respir Crit Care Med., 2017 Aug 15; 196(4):438-446
FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (NCT02345161)**

Design

Randomisierte, doppelblinde, doppeldummy Multizenterstudie mit Parallelgruppen

Intervention

1 x 1 Dosis täglich FF/UMEC/VI: 100 µg Fluticasonfuroat (FF), 62.5 µg Umeclidinium (UMEC) und 25 µg Vilanterol + 2 x 1 Dosis täglich Placebo mittels Turbuhaler.

NCT02345161 führt die Einzeldosis Trelegy Ellipta 92/55/22 an: 100 µg Fluticasonfuroat (FF), 62.5 µg Umeclidinium (UMEC, entsprechend 74,2 µg Umeclidiniumbromid) und 25 µg Vilanterol.

1 x 1 Dosis täglich Placebo mittels Ellipta-Inhaler + 2 x 1 Dosis täglich BUD/FOR (Budesonid (BUD) 400µg/ Formoterol (FOR) 12µg) mittels Turbuhaler.

2 Wochen Run-in-Phase. 24 Wochen Behandlung

Die ersten 430 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten, sofern einverstanden, die Behandlung über insgesamt 52 Wochen weiterführen

Einschlusskriterien:

≥ 40 Jahre

COPD Gruppe D: (Gemäss Lipson et al):

(1) FEV1 < 50% und COPD assessment Test score ≥ 10 ODER (2) FEV1 $\leq 50\%$ bis < 80% und COPD assessment Test score ≥ 10 und entweder mindestens 2 moderate oder mindestens 1 schwere Exazerbation in den vorhergehenden 12 Monaten.

Mind. 3-monatige Erhaltungstherapie der COPD.

Ausschlusskriterien:

Asthma-Diagnose

Aktive Pneumonie

Schwere COPD-Exazerbation

Anzahl Probanden

1810: 24 Wochen ITT-Population (LABA/LAMA/ICS: 911; ICS/LABA: 899)

430: 52 Wochen EXT-Population (LABA/LAMA/ICS: 210; ICS/LABA: 220)

94% haben Studie abgeschlossen, 95% in der LABA/LAMA/ICS-Gruppe

Primärer Endpunkt

Änderung im Vergleich zur Baseline des Talspiegel-FEV1 nach 24 Wochen für die ITT-Population und nach 52 Wochen für die EXT-Population

Änderung im Vergleich zur Baseline des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 24 Wochen für die ITT-Population und nach 52 Wochen für die EXT-Population

Mittlere Veränderung vs Baseline im Talspiegel-FEV1 [ml]				
	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	Differenz	p-Wert
	n=911	n=899		
ITT-Population: nach 24 Wochen (95% CI)	142 (126-158)	-29 (-46 - -13)	171 (148 - 194)	< 0.001
	n=210	n=220		
EXT-Population: nach 52 Wochen (95% CI)	126 (92-159)	-53 (-87 - -20)	179 (131 - 226)	< 0.001

Mittlere Veränderung vs. Baseline im SGRQ				
	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	Differenz	p-Wert
	n=846	n=791		
ITT-Population: nach 24 Wochen (95% CI)	-6.6 (-7.4 - -5.7)	-4.3 (-5.2 - -3.4)	-2.2 (-3.5 - -1.0)	< 0.001
	n=182	n=174		
EXT-Population: nach 52 Wochen (95% CI)	-4.6 (-6.5 - -2.6)	-1.9 (-3.9 - 0.1)	-2.7 (-5.5 - 0.2)	0.065

Sekundäre Endpunkte

Ausgewählte Endpunkte:

- Jährliche Rate milder, moderater oder schwerer Exazerbationen
- Anzahl Pneumonien während der Therapie
- Anzahl unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Beurteilung der Atemwegsbeschwerden mit dem EXACT-RS-Score

Jährliche Rate der milden, moderaten und schweren COPD-Exazerbationen

	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	Differenz	p-Wert
	n=907	n=892		
ITT-Population: nach 24 Wochen (95% CI)	0.22 (0.18 - 0.28)	0.34 (0.28 - 0.42)	0.65 (0.49 - 0.86)	0.002
	n=210	n=219		
EXT-Population: nach 52 Wochen (95% CI)	0.20 (0.15 - 0.28)	0.36 (0.28 - 0.47)	0.56 (0.37 - 0.85)	0.006

Anzahl der Probanden mit einer Pneumonie während der Therapie

	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	n=911	n=899
ITT-Population: nach 24 Wochen (95% CI)	20	7
	n=210	n=220
EXT-Population: nach 52 Wochen (95% CI)	4	4

Anzahl Probanden mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (AE) bzw. schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SAE)

	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	n=911	n=899
ITT-Population: nach 24 Wochen (95% CI)	AE: 354	AE: 339
	SAE: 49	SAE: 51
	n=210	n=220
EXT-Population: nach 52 Wochen (95% CI)	AE: 100	AE: 122
	SAE: 21	SAE: 28

- Beurteilung der Atemwegsbeschwerden mit dem EXACT-RS-Score:
Während der Behandlung der ITT-Gruppe über 24 Wochen waren die Reduktionen des EXACT-RS - Scores im Vergleich zur Baseline während aller 4-Wochen-Intervalle für FF/UMEC/VI statistisch signifikant besser als für BUD/FOR (<0.001).
Die OR für Response gegenüber Nicht-Response war für alle 4-Wochen-Intervalle für FF/UMEC/VI statistisch signifikant (OR-Range 1.59 bis 1.76, p< 0.001).
Dasselbe galt für jede E-RS: COPD- Subskala (Atemlosigkeit, Husten, Sputum, Brustsymptome).
Die Resultate des EXACT- RS - Scores für die EXT-Population wurden auch ausgewertet, die Reduktionen im Vergleich zur Baseline erreichten jedoch in keinem 4-Wochen-Intervall einen p-Wert < 0.001.

Verträglichkeit

In der Studie litten in der ITT-Gruppe unter FF/UMEC/VI-Gruppe bis zu Woche 24 38.9% an UAW gegenüber 37.7% in der BUD/FOR-Gruppe. Am häufigsten litten die Studienteilnehmer unter folgenden UAW:

	ITT-Population (24 Wochen)		EXT Population (52 Wochen)	
	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	FF/UMEC/VI	BUD/FOR
	n=911	n=899	n=210	n=220
Nebenwirkungen				
Nasopharyngitis	7%	5%	11%	10%
Kopfschmerz	5%	6%	8%	10%
Infektionen der oberen Atemwege	2%	2%	3%	5%
COPD	2%	3%	2%	10%
Rückenschmerzen	2%	2%	2%	2%
Pneumonie	2%	< 1%	2%	2%
UAW mit speziellem Interesse				
Kardiovaskuläre Effekte	4.30%	5.20%	8.60%	10.00%
Pneumonie	2.20%	0.80%	1.90%	1.80%
Infekte der unteren Atemwege (exkl. Pneumonie)	0.30%	0.40%	0.50%	0.00%
Anticholinerges Syndrom	1.80%	1.90%	1.80%	5.50%
Lokale Steroideffekte	2.10%	2.70%	3.80%	3.20%

**Studie 2 - Lipson DA et al., N Engl J Med, 2018 May 3; 378(18):1671-1680
Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT)
(NCT02164513)**

Design

Dreiphasige, randomisierte doppelblinde Multizenterstudie

Intervention

FF/UMEC/VI: Eine Einzeldosis Trelegy Ellipta 92/55/22: 100 µg Fluticasonfuroat (FF), 62.5 µg Umeclidinium (UMEC) und 25 µg Vilanterol.

FF/VI (ICS/LABA): 100 µg Fluticasonfuroat (FF) und 25 mcg Vilanterol (VI).

UMEC/VI (LAMA/LABA): 62.5 µg Umeclidinium (UMEC) und 25 µg Vilanterol (VI).

Während 52 Wochen jeweils einmal täglich Dosis via Ellipta-Inhaler

Randomisierung im Verhältnis 2:2:1

Studienpopulation

Einschlusskriterien:

≥ 40 Jahre

Symptomatische COPD (CAT-Score ≥10), FEV1 < 50% und mind. 1 moderate oder schwere Exazerbation im Vorjahr oder FEV1 zwischen 50-80% und mindestens 2 moderaten Exazerbationen oder eine schwere Exazerbation im letzten Jahr.

Therapie mit LABA, LAMA oder ICS alleine oder in Kombination während der zweiwöchigen Run-in-Phase vor der Randomisierung

Anzahl Probande

Total: 10355: FF/UMEC/VI: 4151; FF/VI: 4134; UMEC/VI: 2070

Primärer Endpunkt

Jährliche Rate moderater oder schwerer Exazerbationen unter der Studientherapie

Jährliche Rate an moderaten/schweren COPD-Exazerbationen

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Inzidenzverhältnis CI 95%	p-Wert	Reduktion unter FF/UMEC/VI vs. Vergleichs-therapie
	n=4145	n=4133	n=2069			
Exazerbationen pro Jahr	0.91	1.07		0.85 (0.80, 0.90)	< 0.001	15%
Exazerbationen pro Jahr	0.91		1.21	0.75 (0.70, 0.81)	< 0.001	25%

Sekundäre Endpunkte

- Jährliche Rate an moderaten/schweren Exazerbationen: Sub-Gruppenanalyse bei Patienten mit 1 moderaten (und keiner schweren) Exazerbation in den vorausgegangenen 12 Monaten.
HR (FF/UMEC/VI vs FF/VI): 0.85 (95% CI, 0.80 bis 0.91; 15% Diff, p <0.001)
HR (FF/UMEC/VI vs UMEC/VI): 0.84 (95% CI, 0.78 bis 0.91; 16% Diff, p <0.001)
- Vergleich FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder vs. UMEC/VI bzgl. Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation.
- Vergleich FF/UMEC/VI vs. FF/VI oder vs. UMEC/VI bzgl. der jährlichen Rate an schweren Exazerbationen.

Jährliche Rate an schweren COPD-Exazerbationen

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Inzidenzverhältnis CI 95%	p-Wert	Reduktion unter FF/UMEC/VI vs. Vergleichstherapie
	n=4145	n=4133	n=2069			
Exazerbationen pro Jahr	0.13	0.15		0.87 (0.76 - 1.01)	0.06	13%
Exazerbationen pro Jahr	0.13		0.19	0.66 (0.56 - 0.78)	< 0.001	34%

Die Rate war in der FF/UMEC/VI-Gruppe statistisch nicht signifikant tiefer als unter der FF/VI-Therapie, jedoch statistisch signifikant in der FF/UMEC/VI-Gruppe gegenüber der UMEC/VI-Gruppe

- Vergleich FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI (und vs. FF/VI) bzgl. der jährlichen Rate an moderaten/schweren Exazerbationen bei Patienten mit einem Eosinophilenzellzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/ μ l
FF/UMEC/VI: 0.95 (95% CI, 0.90 bis 1.01)
FF/VI: 1.08 (95% CI, 1.02 bis 1.14)
UMEC/VI: 1.39 (95% CI, 1.29 bis 1.51)
- Vergleich FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI (und vs. FF/VI) bzgl. Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation bei Patienten mit einem Eosinophilenzellzahl im Blut von ≥ 150 Zellen/ μ l
- Änderung im Vergleich zur Baseline des Talspiegel-FEV1 nach 52 Wochen

Mittlere Veränderung vs. Baseline im Talspiegel-FEV1 [ml]

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Differenz FF/UMEC/VI vs. Vergleichstherapie	p-Wert
	n=3366	n=3060	n=1490		
Veränderung gegenüber der Baseline (95% CI)	94 (86 - 102)	-3 (-12 - 6)		97 (85 - 109)	< 0.001
Veränderung gegenüber der Baseline (95% CI)	94 (86 - 102)		40 (28 - 52)	54 (39 - 69)	< 0.001

- Änderung im Vergleich zur Baseline des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nach 52 Wochen

Mittlere Veränderung vs. Baseline im SGRQ

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Differenz FF/UMEC/VI vs. Vergleichstherapie	p-Wert
	n=3318	n=3026	n=1470		
Veränderung gegenüber der Baseline (95% CI)	- 5.5 (-5.9 - - 5.0)	-3.7 (-4.2 - -3.2)		-1.8 (-2.4 - - 1.1)	< 0.001
Veränderung gegenüber der Baseline (95% CI)	- 5.5 (-5.9 - - 5.0)		-3.7 (- 4.4 - -3.0)	-1.8 (-2.6 - - 1.0)	< 0.001

Verträglichkeit

Es wurde festgestellt, dass das UAW-Profil der Tripeltherapie ähnlich zu denjenigen der Dualtherapien waren und sich keine neuen sicherheitsrelevanten Resultate gezeigt hatten. Insgesamt haben 6% der Probanden in der FF/UMEC/VI-Gruppe die Studie aufgrund von UAW abgebrochen gegenüber 8% in der FF/VI-Gruppe bzw. 9% in der UMEC/VI-Gruppe, unter COPD, die zu einem Studienabbruch führten, litten 2 % in der FF/UMEC/VI und FF/VI-Gruppe, 3% in der UMEC/VI-Gruppe. Insgesamt kam es bei 22% der Probanden unter der Tripeltherapie zu schweren UAW, 21% in der FF/VI-Gruppe und 23% in der UMEC/VI-Gruppe.

Am häufigsten litten die Studienteilnehmer unter folgenden UAW (Auswahl):

	FF/UMEC/VI n=4151	FF/VI n=4134	UMEC/VI n=2070
Nebenwirkungen (≥ 2% der Probanden)			
Nasopharyngitis	2%	2%	2%
Kopfschmerz	6%	5%	5%
Infektionen der oberen Atemwege	7%	7%	6%
COPD	11%	11%	13%
Rückenschmerzen	4%	3%	4%
Pneumonie	7%	6%	4%
UAW mit speziellem Interesse			
Anticholinerges Syndrom	4%	3%	3%
Asthma oder Bronchospasmen	<1%	<1%	<1%
Kardiovaskuläre Effekte	11%	10%	11%
Pneumonie	8%	7%	5%
Infekte der unteren Atemwege (exkl. Pneumonie)	5%	5%	5%

Sicherheit/Verträglichkeit

Die in den vorgelegten Studien festgestellten UAW decken sich mit denjenigen, die in der Fachinformation aufgeführt sind. Am häufigsten werden dort folgende UAW genannt:

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) leiden Patienten unter Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Influenza, Nasopharyngitis, Candidose von Mund und Rachen, Harnwegsinfekten, Kopfschmerz, Husten, oropharyngeale Schmerzen, Obstipation, Gelenk- und Rückenschmerzen

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Tripeltherapie wird einmal täglich inhaliert. Die Zulassungsinhaberin bietet den Ellipta Inhalator an in Packungen à 30 Dosen und 3 x 30 Dosen. Diese Packungen reichen für 30 bzw. 90 Tage.

Trelegy Ellipta liegt in einer Dosisstärke vor; diese entspricht einer Kombination von Incruse Ellipta (UMEC) und Relvar Ellipta 92/22 (FF/VI)

Für eine optimale Wirkung der Inhalation ist eine gute, regelmässig zu wiederholende Schulung der Patienten in Bezug auf das zu verwendende Inhalations-Device nötig.

Medizinischer Bedarf

In der Schweiz leiden ca. 400'000 Menschen an COPD.

GOLD definiert COPD wie folgt:

Eine häufige, vermeidbare und behandelbare Krankheit, charakterisiert durch persistierende respiratorische Symptome und Luftströmungsbegrenzung, die auf Atemwege und / oder alveoläre Alveolar Anomalien zurückzuführen ist, die verursacht werden durch signifikante Exposition gegenüber schädlichen Partikel oder Gasen. COPD kann unterbrochen werden von Perioden akuter Verschlechterung der Atemwege (Exazerbationen). Bei den meisten Patienten mit COPD ist diese Erkrankung assoziiert mit chronischen Erkrankungen, die deren Morbidität und Mortalität erhöhen.

In der Anamnese zeigen sich die sogenannten AHA-Symptome (Atemnot, Husten, Auswurf) und die entsprechenden Risikofaktoren (genetische Prädisposition, bronchiale Hyperaktivität, Störung des Lungewachstums sowie Rauchen, berufsbedingte inhalative Noxen, Umweltnoxen, Atemwegsinfektionen in der Kindheit, Tuberkulose, sozioökonomischer Status).

Die Stadien der COPD nach Gold (1-4) werden anhand des Schweregrades der Atemwegsobstruktion beurteilt. Eine weitere Klassifikation beruht auf einer Beurteilung der COPD anhand des Exazerbationsrisikos durch die Exazerbationshistorie sowie der Symptome (mMRC oder CAT).

In der Regel verschlechtert sich eine COPD mit der Zeit, sofern nichts dagegen unternommen wird. Zu den möglichen Folgen einer COPD gehören Herzinsuffizienz, Herzkrankheiten, Lungenversagen aber auch Isolation/Depression.

Durch Verwendung von Inhalativa – und in späteren Stadien auch oralen Medikamenten – kann der Krankheitsverlauf verzögert werden. Mit Trelegy Ellipta steht eine Alternative zur Verfügung für Patienten, die unter ICS/LABA oder LAMA/LABA keine genügende Linderung der Symptome erfahren

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
"Für Patienten mit moderater COPD nach ≥ 1 Exazerbation trotz einer mindestens 3 Monate dauernder optimierter Therapie unter LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut ≥ 100 Zellen/ μ l, welche nicht ausreichend eingestellt sind
oder
für Patienten mit moderater bis schwerer COPD nach ≥ 2 moderaten Exazerbationen oder 1 Exazerbation, welche zu einer Hospitalisation geführt hat trotz einer mindestens 3 Monaten dauernden optimierter Therapie unter ICS/LABA oder LABA/LAMA (für LABA/LAMA mit Eosinophilenzellzahl im Blut ≥ 100 Zellen/ μ l), welche nicht ausreichend eingestellt sind
oder
für Patienten mit COPD, welche bereits mit einer Kombination von LABA/LAMA und ICS oder ICS/LABA und LAMA mit mehreren Inhalatoren therapiert werden."
- aufgrund des Preisvergleiches mit (TQV) als Kombinationspräparat als arithmetisches Mittel der Kombination von Anoro/ Arnuity und Relvar/ Incruse auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz für:
TRELEGY ELLIPTA 30 Dosen resultiert ein TQV-Niveau von Fr. 72.38
TRELEGY ELLIPTA 3 x 30 Dosen resultiert ein TQV-Niveau von Fr. 216.57,
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien und Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.61, 1 SEK = Fr. 0.1168
für TRELEGY ELLIPTA 30 Dosen resultiert ein APV-Niveau von Fr. 64.50
für TRELEGY ELLIPTA 3 x 30 Dosen resultiert ein APV-Niveau von Fr. 194.59,

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1,
- zu folgenden Preisen,

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Einzelosierte Pulver zu Inhalation, 30 Dosen	Fr. 68.44	Fr. 94.95
Einzelosierte Pulver zu Inhalation, 3 x 30 Dosen	Fr. 205.32	Fr. 252.10