



(20842) FOSTER, Chiesi SA

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

1 Zulassung Swissmedic

(20842) FOSTER wurde von Swissmedic per 4. Februar 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Asthma

Foster ist angezeigt für die regelmässige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: Patienten, ab 18 Jahren, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen in der Vergangenheit, die trotz regelmässiger Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren erhebliche Symptome aufweisen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel wird aufgrund einer Studie zur Indikation Asthma und aufgrund zweier Studien zur Indikation COPD als wirksam beurteilt.

Studie 1 – Papi A et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 23–31 (NCT00861926)

In einer multizentrischen (183 Zentren in 14 europäischen Länder), doppelblinden, randomisierten, Phase III-Studie über 48 Wochen wurde die Wirksamkeit von zwei Therapieschemata bei 1714 Asthma-Patienten verglichen. Im einen Schema wurde eine extrafeine Fixdosiskombination von 100 µg Beclometasondipropionat (BDP) und 6 µg Formoterolfumaratdihydrat (FF) in Form eines Aerosols als Basistherapeutikum in Kombination mit einem SABA (short acting beta agonist, 100 µg Salbutamol) als Bedarfsmedikation eingesetzt (Schema BDP–FF plus SABA). Im anderen Schema wurde die Fixdosiskombination BDP–FF sowohl als Basis- als auch als Bedarfstherapeutikum eingesetzt (Schema BDP–FF plus BDP–FF). Ziel war es, die Überlegenheit vom Therapieschema zu zeigen, in dem die Fixdosiskombination als Basis- und als Bedarfstherapeutikum eingesetzt wurde im Vergleich zum Therapieschema, in dem ein SABA im Bedarfsfall zur Anwendung kam.

1714 Patienten mit einer bestätigten klinischen Diagnose von Asthma, die bereits ein inhalatives Kortikosteroid (ICS) in Monotherapie in einer konstanten Dosierung oder ein ICS in einer fixen oder freien Kombination mit einem lang wirksamen beta-Agonist (LABA) über vorangehende zwei Monate verwendet hatten, wurden 1:1 in zwei Studienarme randomisiert. Während einer Run-in Phase von 2 Wochen erhielten alle Patienten zweimal täglich 100 µg BDP und 6 µg FF sowie 100 µg Salbutamol bei Bedarf. In der darauffolgenden doppelblinden Phase wurde wie folgt therapiert:

Studienarm BDP–FF plus BDP–FF: zweimal täglich 100 µg BDP und 6 µg FF Basistherapie und zusätzlich 100 µg BDP und 6 µg FF bei Bedarf.

Studienarm BDP–FF plus SABA: zweimal täglich 100 µg BDP und 6 µg FF Basistherapie und 100 µg Salbutamol bei Bedarf.

1701 Patienten beendeten die Studie.

Der primäre Endpunkt, der definiert war als die Zeit bis zum Auftreten von schweren Exazerbationen (Verschlimmerung des Asthmas derart, dass eine Spitaleinlieferung, ein Besuch der Notfallstation oder der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden für 3 oder mehr aufeinanderfolgende Tagen), fiel wie folgt aus:

Studienarm BDP–FF plus BDP–FF: 209 Tage

Studienarm BDP–FF plus SABA: 134 Tage

Der Unterschied von 75 Tagen entspricht einer Risikoreduktion um 36 % (hazard ratio 0.64 [95 % KI 0.49; 0.82], $p=0.0005$).

Dabei war die Rate schwerer Asthma-Exazerbationen pro Patient pro Jahr im BDP–FF plus BDP–FF Studienarm im Vergleich zum BDP–FF plus SABA Studienarm statistisch signifikant reduziert: 0.1476 versus 0.2239 ($p<0.001$). Milde Asthma Exazerbationen traten im BDP–FF plus BDP–FF Studienarm weniger häufig auf als im BDP–FF plus SABA Studienarm (56.04 Tage pro Patient pro Jahr versus 65.11 Tage pro Patient pro Jahr; hazard ratio 0.86 [95 % KI 0.76; 0.98], $p=0.021$). Die mittlere Verbesserung der Symptome ab der Run-in Phase bis Woche 48 betrug im BDP–FF plus BDP–FF Studienarm -1.59 Punkte (-1.94; -1.25) und im BDP–FF plus SABA Studienarm -1.44 Punkte (-1.78; -1.10) mit einem Unterschied von -0.15 Punkten ([-0.60; 0.30]; $p=0.507$). Der Prozentsatz an Tagen, an denen das Asthma kontrolliert war, betrug 9.5 % (7.3 % bis 11.8 %) respektive 10.9 % (8.7 % bis 13.1 %) mit einem Unterschied von -1.4 % ([-4.3 to 1.6]; $p=0.359$). Die Abnahme der Verwendung von Bedarfsmedikation war im BDP–FF plus BDP–FF Studienarm mit -0.29 (-0.38 bis -0.20) Aerosolstösse pro 24 Stunden statistisch nicht signifikant grösser als im BDP–FF plus SABA Studienarm, in der die Abnahme -0.27 (-0.36 to -0.19) Aerosolstösse pro 24 Stunden betrug. Die Lungenfunktion FEV_1 verbesserte sich bereits während der Run-in Phase und weiter bis Woche 48 um 0.090 L in beiden Studienarmen mit einem statistisch nicht signifikanten Unterschied von 0.001 L ([95 % KI -0.040; 0.040], $p=0.969$). Schwere unerwünschte Wirkungen traten im BDP–FF plus BDP–FF Studienarm und im BDP–FF plus SABA Studienarm bei 4 % respektive bei 5 % der Patienten auf.

Studie 2 – Calverley P.M.A. et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1858e1868.

In dieser multizentrischen (183 Zentren in 14 europäischen Ländern), doppelblinden, randomisierten, Phase III-Studie über 48 Wochen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von der Fixkombination BDP und FF (FOSTER) mit der Fixkombination Budesonid (BUD) und FF (SYMBICORT) und der Monotherapie mit FF (OXIS) bei COPD-Patienten verglichen. Ziel war es zu zeigen, dass BDP-FF-Fix nicht inferior gegenüber BUD-FF-Fix und superior gegenüber FF-Mono ist.

718 Patienten mit einer bestätigten klinischen COPD-Diagnose gemäss GOLD Leitlinien wurden in 3 Studienarmen randomisiert:

Studienarm BDP–FF-Fix: 237 Patienten

Studienarm BUD–FF-Fix: 242 Patienten

Studienarm FF-Mono: 239 Patienten

Von diesen Patienten beendeten 621 Patienten die Studie (205, 212, 204).

In allen drei Studienarmen wurde während einer 4-wöchigen Run-in Phase dreimal täglich mit 2 Dosen einer Kombination von 20 mg Ipratropium und 100 mg Salbutamol behandelt. Bei Bedarf durfte während der ganzen Studie zusätzlich Salbutamol angewendet werden. In der darauffolgenden doppelblinden Phase wurde wie folgt therapiert:

Studienarm BDP–FF: 2mal täglich 2 Dosen der Fixkombination 100 µg BDP / 6 µg FF

Studienarm BUD–FF: 2mal täglich 2 Dosen der Fixkombination 100 µg BUD / 6 µg FF

Studienarm FF: 2mal täglich 1 Dosis 12 µg FF

Der co-primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus der Veränderung des FEV_1 am Morgen vor Einnahme der ersten Dosis von Studienbeginn bis Woche 48 und aus der mittleren Häufigkeit von COPD-Exazerbationen pro Patient pro Jahr und fiel wie folgt aus:

Veränderung des FEV_1 über 48 Wochen

BDP–FF-Fix $\Delta FEV_1 = 0.077$ L

BUD–FF-Fix $\Delta FEV_1 = 0.080$ L

FF-Mono $\Delta FEV_1 = 0.051$ L

BDP-FF vs BUD-FF -0.002 L [97.5 % KI einseitig -0.052 L], p=0.928

BDP-FF vs FF -0.051 L [95 % KI 0.001-0.102], p=0.046

Dabei wurde auch die Häufigkeit der Exazerbationen pro Patient und Jahr sowie der Anteil an Patienten erfasst, bei dem mindestens eine Exazerbation pro Jahr auftrat:

	Häufigkeit der Exazerbationen pro Patient pro Jahr	Anteil Patienten mit mindestens 1 Exazerbation/Jahr
BDP-FF-Fix	0.414	27.6% (64)
BUD-FF-Fix	0.423	26.9% (64)
FF-Mono	0.431	28.3% (66)

Als sekundäre Endpunkte wurde unter anderem folgende Ereignisse erfasst:

	Häufigkeit von schweren Exazerbationen pro Patient pro Jahr	Anteil Patienten mit mindestens 1 schwere Exazerbation/Jahr
BDP-FF-Fix	0.074	5.6% (13)
BUD-FF-Fix	0.033	2.9 % (7)
FF-Mono	0.040	3.4 % (8)

BDP-FF-Fix vs BUD-FF-Fix:

Rate Ratio 2.222 [95 % KI 1.384; 3.567]

BDP-FF-Fix vs FF-Mono:

Rate Ratio 1.844 [95 % KI 1.173; 2.901]

Studie 3 – Wedzicha J.A. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1153e1162. (FORWARD-Studie)

In dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Phase III Studie über 48 Wochen wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit von der Fixkombination BDP und FF (BDP-FF-Fix, FOSTER) mit der Monotherapie mit FF (FF-Mono, OXIS) bei COPD-Patienten verglichen. Ziel war es zu zeigen, dass BDP-FF-Fix superior gegenüber FF-Mono ist.

1199 Patienten, Raucher oder ehemalige Raucher mit einer bestätigten klinischen Diagnose einer schweren COPD, wurden in den 2 Studienarmen randomisiert:

Studienarm BDP-FF-Fix: 602 Patienten (ITT: n=595)

Studienarm FF-Mono: 597 Patienten (ITT: n=591)

In beiden Studienarmen wurde während einer 2-wöchigen Run-in Phase zweimal täglich mit 1 Dosis 12 µg FF behandelt. Bei Bedarf durfte während der ganzen Studie zusätzlich Salbutamol angewendet werden. In der darauffolgenden doppelblinden Phase wurde wie folgt therapiert:

Studienarm BDP-FF-Fix: 2mal tägl. 2 Dosen der Fixkombination 100 µg BDP / 6 µg FF

Studienarm FF-Mono: 2mal tägl. 1 Dosis 12 µg FF

Der co-primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus der Veränderung des FEV₁ am Morgen vor Einnahme der ersten Dosis von Studienbeginn bis Woche 12 und aus der mittleren Häufigkeit von COPD-Exazerbationen pro Patient pro Jahr.

Die Veränderung des FEV₁ über 12 Wochen in den beiden Studienarmen betrug:

BDP-FF-Fix Δ FEV₁ = 0.081 L

FF-Mono Δ FEV₁ = 0.012 L

Dabei war der Unterschied zwischen dem BDP-FF- und dem FF Arm mit 0.069 L statistisch signifikant (95 % KI 0.043-0.095, p<0.001).

Auch der Unterschied in der Häufigkeit der Exazerbationen pro Patient pro Jahr zeigte mit einer adjusted rate ratio von 0.719 statistische Signifikanz (95 % KI 0.619; 0.837, p<0.001). Die Werte in den beiden Studienarmen fielen wie folgt aus:

	Häufigkeit der Exazerbationen pro Patient pro Jahr	Anteil Patienten mit mindestens 1 Exazerbation pro Jahr
BDP-FF-Fix	0.804	44.4 % (264/595 ITT)
FF-Mono	1.118	49.7 % (294/591 ITT)

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

In der Fachinformation ist festgehalten, dass die für die beiden Wirkstoffe bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten können wie bei Monopräparaten. Es gibt keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen nach gleichzeitiger Verabreichung beider Wirkstoffe.

Bemerkung zur Studienlage in der Indikation Asthma

Die Studie zur Indikation Asthma ist derart ausgelegt, dass sie Daten zur Wirksamkeit von FOSTER in Bezug auf dessen zusätzliche Anwendung im Bedarfsfall liefert. Daten zur Wirksamkeit von FOSTER in der Basis- oder Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Bei der Aufnahme von anderen Arzneimitteln, die ein inhalatives Kortikosteroid in Kombination mit einem Beta-2-Agonisten enthalten, lagen für die Basis- oder Erhaltungstherapie in der Indikation Asthma zum Teil placebokontrollierte Studien vor.

Vergleich der Wirksamkeit in der Indikation COPD

Ein direkter Vergleich mit SYMBICORT (BUD–FF-Fix) in Bezug auf die Indikation COPD liegt mit der Studie 2 vor. Die Veränderung des am Morgen vor der Verabreichung der Studienmedikation gemessenen FEV₁ über 48 Wochen betrug unter SYMBICORT (BUD–FF-Fix) 0.080 L während sie unter FOSTER (BDP–FF-Fix) 0.077 L betrug. Die Differenz von 0.02 L zeigte statistisch keinen signifikanten Unterschied (-0.002 L [97.5 % KI einseitig -0.052 L], p=0.928). Die Häufigkeit der Exazerbationen (Exazerbationsrate) pro Patient und pro Jahr betrug nach 48 Wochen Behandlung unter SYMBICORT 0.423 und unter FOSTER 0.414. In beiden Studienarmen war der Unterschied im Vergleich zu Studienbeginn statistisch signifikant (p < 0.001). Für die Indikation Asthma liegt kein Vergleich vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird aufgrund der folgenden Gegebenheiten als erfüllt erachtet:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Bei Asthma wird in der Fachinformation unterschieden zwischen der Dosierung für die Erhaltungstherapie, bei der im Bedarfsfall ein separater schnell wirksamer Bronchodilatator angewendet wird, und der Dosierung für die Erhaltungs- und der Bedarfstherapie, die eine Anwendung von FOSTER in beiden Situationen voraussetzt. Bei reiner Erhaltungstherapie mit FOSTER werden zweimal täglich 1 oder 2 Aerosolstösse inhaliert (maximale Tagesdosis 4 Aerosolstösse). Bei einer Erhaltungstherapie, die mit einer zusätzlichen Anwendung von FOSTER bei Bedarf einhergeht, beträgt die Erhaltungsdosierung zweimal täglich 1 Aerosolstoss (maximal 6 zusätzliche Aerosolstösse pro Tag). Bei COPD werden gemäss Fachinformation zweimal täglich 2 Aerosolstösse inhaliert.

Bei 2 Inhalationen Basistherapie pro Tag reicht die Packungsgrösse zu 120 Aerosolstössen für 60 Tage und bei 4 Inhalationen pro Tag reicht sie für 30 Tage. Falls bei 4 Basisaerosolstössen pro Tag zusätzlich bei Bedarf inhaliert wird, reicht diese Packungsgrösse für weniger als 30 Tage.

Medizinischer Bedarf

In der SL sind bereits mehrere Fixkombinationen von einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten aufgeführt. Das BAG beurteilt daher den medizinischen Bedarf als gering.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit folgenden Arzneimitteln und Packungen:
 - Flutiform 125/5 Packung zu 120 Aerosolstösse
 - Relvar Ellipta 92/22 Packung zu 30 Aerosolstösse
 - Seretide 125/25 Packung zu 120 Aerosolstösse
 - Symbicort 200/6 Packung zu 120 Aerosolstösse
 - Vannair 200/6 Packung zu 120 Aerosolstösse

und dabei auf der Grundlage der Tagestherapiekosten (TTK), woraus sich für FOSTER 100/6 120 Aerosolstösse ein TQV-Niveau auf Basis FAP von Fr. 56.23 ergibt; die TTK für FOSTER bemessen sich an einer mittleren Dosis von 3 Aerosolstößen pro Tag.

- Ohne Innovationszuschlag.
- Aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV) mit Preisen aus allen neun Referenzländern (AT, BE, DE, DK, FR, FI, NL, SE, UK), Wechselkursen zu Fr. 1.15 / Euro; Fr. 1.31 / GBP; Fr. 0.1549 / DKK; Fr. 0.1126 / SEK und damit unter Berücksichtigung eines APV-Niveaus von Fr. 39.77.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
120 Aerosolstösse, 100/6 mcg	Fr. 48.00	Fr. 71.50