



(20735) FASENRA, AstraZeneca AG

Definitive Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2020

1 Zulassung Swissmedic

FASENRA wurde von Swissmedic per 8. Juni 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„FASENRA ist als Zusatz zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma indiziert, welches durch folgende Kriterien gekennzeichnet ist:

- *Mindestens zwei Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten unter aktueller Standardtherapie (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus langwirksame Bronchodilatoren) und/oder Notwendigkeit zur Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.*
- *Eosinophilenzahl von ≥ 0.3 G/L (entspricht ≥ 300 Zellen/ μ l)“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Asthma kann hinsichtlich seiner zugrundeliegenden entzündlichen Pathogenese in verschiedene Phänotypen unterschieden werden. Ungefähr die Hälfte aller unter Asthma leidenden Patienten sind vom eosinophilen Phänotyp betroffen. Bezogen auf alle Asthmapatienten kann man von $< 3\%$ an Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma ausgehen. Eosinophile vermitteln dabei die für die Symptome verantwortlichen Entzündungsprozesse.

Als Zusatzbehandlung für Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma, die trotz hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus langwirksamen β -Agonisten (LABA) eine anhaltende Symptomatik und/oder Exazerbation haben, kann die zusätzliche Gabe oraler Kortikosteroide oder von Biologika wie Anti-Immunglobulin E Antikörper (Omalizumab), bei allergischem Asthma oder anti-Interleukin-5 (IL-5)/Rezeptor Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) bei eosinophilem Asthma erwogen werden.

Der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden kann zu Nebenwirkungen, wie z.B. Osteoporose, Angststörungen, Depression, Gewichtszunahme, Glaukom und Diabetes führen.

Wirkmechanismus

FASENRA (Benralizumab) ist ein monoklonaler Antikörper der nicht an das IL-5 selbst, sondern direkt an die α Untereinheit des IL-5 Rezeptors bindet. Eine Bindung an den IL-5 Rezeptor inhibiert die IL-5 Signal-kaskade und damit die Entstehung, Reifung und Aktivierung von entzündungsfördernden Eosinophilen, ausserdem leitet die Bindung an den Rezeptor deren Zelltod durch eine gesteigerte antikörpervermittelte Immunantwort ein. Bereits innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung des Antikörpers ist eine Depletion von Eosinophilen sowohl im Gewebe der Lunge, im Sputum, im Blut als auch der Vorläuferzellen im Knochenmark zu beobachten.

Die Wirksamkeit von FASENRA wurde in 3 randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, klinischen Studien von 28- bis 56-wöchiger Dauer an Patienten ab 12 Jahren untersucht.

In diesen Studien wurde FASENRA mit einer Dosis von 30 mg einmal alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschliessend alle 4 oder 8 Wochen als Zusatztherapeutikum zur Standardbehandlung verabreicht und vergleichend zur Standardbehandlung mit Placebo untersucht.

Studie 1 - SIROCCO & Studie 2 - CALIMA

Bleecker ER et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016. Oct 29;388(10056):2115-2127.

FitzGerald JM et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.

Die beiden Placebo-kontrollierten Exazerbationsstudien Studie 1 (SIROCCO) und Studie 2 (CALIMA) hatten eine Dauer von 48 bzw. 56 Wochen und es nahmen insgesamt 2'510 Patienten (Erwachsene oder Jugendliche ab 12 Jahren) mit unkontrolliertem Asthma teil. In der Krankengeschichte der Patienten mussten in den vergangenen 12 Monaten mindestens 2 Asthma-Exazerbationen aufgetreten sein, die eine orale oder systemische Kortikosteroidbehandlung erforderten. Zudem musste eine ACQ-6 Auswertung von 1.5 oder höher beim Screening, sowie eine verringerte Lungenfunktion bei Baseline (vor Bronchodilatation forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde (FEV1) < 80 % bei Erwachsenen und < 90 % bei Jugendlichen) vorliegen. Patienten der Studie 1 hatten eine reguläre Behandlung mit hochdosierten inhalierten Kortikosteroiden ICS, Patienten in Studie 2 eine ICS-Behandlung mit mittlerer oder hoher Dosis in Kombination mit lang wirksamen Beta-Agonisten (LABA). Die mittlere Anzahl von Exazerbationen im vorausgegangenen Jahr war 3 und die durchschnittliche vorhergesagte «vor Bronchodilatation» FEV1 war 57.5 %.

FASENRA wurde mit einer Dosis von 30 mg einmal alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und anschliessend alle 4 oder 8 Wochen als Zusatztherapeutikum zur Standardbehandlung verabreicht und vergleichend zur Standardbehandlung mit Placebo untersucht.

Den primären Endpunkt für Studie 1 (SIROCCO) und Studie 2 (CALIMA) stellte die jährliche Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen bei solchen Patienten dar, die bei Baseline einen Eosinophilenwert im Blut von mindestens 300 Zellen/ μ l aufwiesen und die hochdosierte ICS und LABA inhalierten.

Eine klinisch signifikante Asthma-Exazerbation wurde als eine Verschlechterung des Asthmas definiert, bei der aufgrund des Asthmas mindestens 3 Tage lang orale/systemische Kortikosteroide verwendet werden mussten, und/oder eine stationäre Aufnahme erfolgte, bei der eine Behandlung mit oralen/systemischen Kortikosteroiden notwendig war und/oder die Notaufnahme aufgesucht werden musste.

Für Patienten, die orale Kortikosteroide als Erhaltungstherapie einnahmen, wurde eine klinisch signifikante Asthma-Exazerbation wie folgt definiert: Kurzzeitige Erhöhung der vorher stabilen oralen/systemischen Kortikosteroide über mindestens 3 Tage oder Gabe einer einzelnen Depot-Injektion eines Kortikosteroids.

In beiden Studien 1 und 2 zeigten Patienten mit mindestens 300 Zellen/ μ l Eosinophile im Blut unter FASENRA eine signifikante Verringerung der jährlichen Exazerbationsrate verglichen mit Placebo.

Ergebnisse für die jährliche Exazerbationsrate und Lungenfunktion am Ende der Behandlung von Studie 1 (SIROCCO) und 2 (CALIMA)

	Studie 1		Studie 2	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	Placebo
Anzahl der Eosinophile im Blut \geq 300 Zellen/ μ l	n=267	n=267	n=239	n=248
Klinisch signifikante Exazerbationen				
Rate	0.74	1.52	0.73	1.01
Differenz	-0.78		-0.29	
Rate ratio (95% KI)	0.49 (0.37; 0.64)		0.72 (0.54; 0.95)	

p-Wert	<0.001		0.019	
FEV₁ vor Bronchodilatation (Liter)				
Durchschnitt Baseline	1.660	1.654	1.758	1.815
Verbesserung gegenüber der Baseline	0.398	0.239	0.330	0.215
Differenz (95% KI)	0.159 (0.068; 0.249)		0.116 (0.028; 0.204)	
p-Wert	0.001		0.010	

Eine kombinierte Analyse der Studien 1 und 2 zeigte eine stärkere Verminderung der Exazerbationsrate mit zunehmender Anzahl Eosinophilen im Blut bei Baseline. Ebenfalls ergab eine kombinierte Analyse eine grössere Verbesserung von FEV₁ Patienten mit zunehmender Anzahl Eosinophiler im Blut.

Für Studie 1 (SIROCCO) war die Rate der Exazerbationen, die eine stationäre Aufnahme und/oder einen Besuch der Notaufnahme erforderte, für Patienten unter FASENRA im Vergleich zu Placebo 0.09 versus 0.25 (Rate ratio 0.37, 95 % KI: 0.20, 0.67, p≤0.001). Diese Rate war für Studie 2 (CALIMA) 0.12 versus 0.10 (Rate ratio 1.23; 95 % KI: 0.64; 2.35; p=0.538).

In beiden Studien zeigten die Patienten mit 3 oder mehr Exazerbationen innerhalb der 12 Monate vor der FASENRA-Randomisierung einen besseren Nutzen hinsichtlich der Senkung der Exazerbationsrate, als Patienten mit weniger als 3 vorherigen Exazerbationen.

Hinsichtlich der Asthmasymptome wiesen Patienten mit einer Vorgeschichte von 3 oder mehr Exazerbationen in den 12 Monaten vor der Randomisierung am Ende der Behandlung mit FASENRA in Studie 1 bzw. 2 mittlere Score-Differenzen von -0.32 und -0.41 im Vergleich zur Baseline auf (Studie 1 95% KI: -0.62, -0.01; Studie 2 95% KI: -0.73, -0.09). Patienten mit einer Vorgeschichte von 2 Exazerbationen in den 12 Monaten vor der Randomisierung zeigten am Ende der Behandlung mit FASENRA in Studie 1 bzw. 2 mittlere Score-Differenzen hinsichtlich der Asthmasymptome von -0.22 und -0.12 im Vergleich zur Baseline (Studie 1: 95% KI: -0.49; -0.04; Studie 2: 95% KI: -0.37; -0.13).

Studie 3 - BORA

Busse WW et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe uncontrolled asthma: 1- year results from the BORA phase 3 extension trial. Lancet Respiratory Medicine 2019;7:46-59.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von FASENRA wurden im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, 56-wöchigen Extensionsstudie der Phase 3 mit Parallelgruppen beurteilt. In dieser Studie wurden 1'926 erwachsene und jugendliche Patienten (ab 12 Jahren) aus den Studien SIROCCO und CALIMA aufgenommen.

Alle Patienten wurden mit FASENRA alle 4 oder alle 8 Wochen behandelt. Patienten die in den Vorgängerstudien SIROCCO und CALIMA mit Placebo behandelt wurden, wurden in BORA neu randomisiert und entweder der Gruppe Q4W oder Q8W zugeteilt. Nach Erreichen der Studiengrösse wurden im Full Analysis Set von BORA 1'576 Patienten eingeschlossen.

Bei Anwendung des in der Schweiz genehmigten Dosierungsschemas (Q8W) wurde die Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate, die in den Placebo-kontrollierten Vorgängerstudien SIROCCO und CALIMA (an Patienten mit einer Baseline-Eosinophilenzahl von mindestens 300/μl, die mit hochdosierten ICS behandelt wurden) beobachtet worden waren, über das zweite Behandlungsjahr hinweg aufrechterhalten.

4 % der Patienten der Gruppe Q8W erlitten ein Exazerbation die zur Hospitalisierung führte.

74% der Patienten mit Eosinophilenzahl ≥ 300/μl, die in den Vorgängerstudien SIROCCO und CALIMA FASENRA erhalten hatten, waren in der Extensionsstudie BORA exazerbationsfrei.

Studie 3 - ZONDA

Nair P et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017;376(25):2448-2458.

In der Studie ZONDA wurde die Wirkung von FASENRA auf die Verringerung der Dosis von oralen Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie beurteilt. Primärer Endpunkt war die prozentuale Verringerung der OCS-Dosis bei Studienabschluss in den Wochen 24–28 gegenüber der Baseline, bei gleichzeitig fortgesetzter Asthmakontrolle. Die Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der Studie 3 zusammen. Im Vergleich zu Placebo konnten die mit FASENRA behandelten Patienten die tägliche Erhaltungsdosis oraler Kortikosteroide bei gleichzeitiger Erhaltung der Asthmakontrolle stärker senken. Eine Verringerung der OCS-Dosis von 50 % oder mehr wurde bei 48 Patienten (66 %) beobachtet, welche FASENRA erhielten, verglichen zu 28 Patienten (37 %), welche Placebo erhielten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Der Anteil an Patienten mit UAWs war in den beiden Exazerbationsstudien in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (71%-78%). Die Anzahl an schwerwiegenden UAWs war unter FASENRA vergleichbar mit der Behandlung mit Placebo. 48 Wochen Studie: (Q4W: 12 %, Q8W: 13 %, Placebo: 14 %); 56 Wochen Studie: (Q4W: 10 %, Q8W: 9 %, Placebo: 14 %). Eine geringe Anzahl an Patienten hatten UAW, die zum Abbruch der Therapie mit FASENRA führten (Q4W und Q8W: 2 %, Placebo: <1 %). In der OC Reduktionsstudie zeigten sich UAW in 83 % der Patienten im Placeboarm, in 68 % in der Q4W Gruppe und in 75 % in der Q8W Gruppe. Eine kleine Anzahl an Patienten hatte eine UAW, die zum Abbruch der Therapie mit FASENRA führte (Q4W: 0%, Q8W: 4%, Placebo: 3%). Die Anzahl an schwerwiegenden UAWs lag unter FASENRA bei 10 %. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen und Pharyngitis (Q4W: 15 %, Q8W: 15 %, Placebo: 20 %). Das Nebenwirkungsprofil in der Langzeit-Extensionsstudie (BORA) entspricht dem beschriebenen Nebenwirkungsprofil.

Medizinische Leitlinien

Die **GINA**-Leitlinien empfehlen bei Patienten die trotz hochdosierten ICS plus LABA unkontrolliert sind, eine Phänotyp-spezifische Zusatztherapie mit IL-5-Antikörpern bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl von $\geq 300/\mu\text{l}$.

In der Schweiz wurden bisher vier monoklonale Antikörper als biologische Behandlungsoption zugelassen: Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab zur Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma durch die Bindung an IL-5 bzw. an den IL-5 Rezeptor sowie Omalizumab zur Behandlung von schwerem, unkontrollierten, IgE-vermitteltem, allergischem Asthma.

UpToDate

For patients with severe asthma, frequent exacerbations despite guideline-based therapy, and an eosinophilic phenotype, we suggest add-on therapy with one of the anti-interleukin (IL)-5 antibodies, mepolizumab or reslizumab, the anti-IL-5 receptor antibody benralizumab, or the anti-IL4 subunit alpha antibody dupilumab (Grade 2B).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von FASENRA als Zusatz zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus lang wirksamen β 2-Agonisten (LABA) nicht ausreichend kontrolliert ist wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien untersucht und belegt. Des Weiteren wurde die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von FASENRA im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, 56-wöchigen Extensionsstudie beurteilt (BORA).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

FASENRA wird als Injektionslösung in einer Fertigspritze zur subkutanen Injektion geliefert. Eine Fertigspritze enthält 1 ml Lösung mit 30 mg Benralizumab. Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg FASENRA als subkutane Injektion alle vier Wochen für die ersten drei Dosen und danach alle 8 Wochen.

Medizinischer Bedarf

Die Therapie von Asthma umfasst die Bedarfs-, die Langzeit- und die Notfalltherapie. Benralizumab zählt zu den Langzeittherapeutika. Die Langzeittherapie bei persistierendem Asthma zielt auf Symptomlinderung, Vermeidung von Asthmaanfällen und Verbesserung der Lungenfunktion bei möglichst geringen Nebenwirkungen ab. Zu den Langzeittherapeutika bei Asthma zählen die systemischen und die inhalativen Kortikosteroide, die langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, die inhalativen Anticholinergika, die Xanthine sowie die monoklonalen Antikörper.

Patienten mit schwerem Asthma, welche mit den Standardtherapien nicht ausreichend behandelt werden können, sind auf wirksame und gut verträgliche Therapien angewiesen. FASENRA bietet für diese Patientengruppe eine Zusatztherapie. Nebst FASENRA (Benralizumab) stehen noch NUCALA (Mepolizumab) und CINQAERO (Reslizumab) mit dem gleichem Wirkmechanismus zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV):

TQV-Arzneimittel	Packung	Dosis mg	FAP	Kosten 4 Wochen
CINQAERO	Durchstf 10 ml, 100 mg	200	582.70	1'165.40
NUCALA	Durchstf 1 Stk, 100 mg	100	1'229.29	1'229.29
TQV-Niveau	60	30	2'394.69	1'197.35

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 1. Juli 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Injektionslösung 30 mg, 1 Fertigspritze	Fr. 2'244.09

- APV (Fr. 2'244.09) und TQV (Fr. 2'394.69) je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionslösung 30 mg, 1 Fertigspritze	Fr. 2'319.39	Fr. 2'605.30

- mit einer Limitierung:
„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.

Als Zusatztherapie mit einer Dosierung von maximal 30 mg FASENRA als subkutane Injektion alle vier Wochen für die ersten drei Dosen und danach alle 8 Wochen, bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

Eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.4 G/L und mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigten
ODER

Eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.4 G/L bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war und mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) eine Krankheitskontrolle erreichen.

Spätestens nach 5 Gaben und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:

- bei Behandlung auf GINA-Stufe-4: eine Reduktion von mindestens 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate ODER*
- bei Behandlung auf GINA-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide ODER Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate ODER Wechsel auf GINA-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.*

Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.”