



(20454) ARNUITY ELLIPTA, GlaxoSmithKline AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2016

1 Zulassung Swissmedic

ARNUITY ELLIPTA wurde von Swissmedic per 28. Januar 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

ARNUITY ELLIPTA wird zur regelmässigen Behandlung von Asthma bronchiale angewendet.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

ARNUITY ELLIPTA (Fluticasonfuroat (FF)) ist ein inhalatives Kortikosteroid (ICS) und eine neue First-line-Option in der Behandlung von Asthma.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von FF als Monokomponente wurde einerseits innerhalb des klinischen Studienprogrammes zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit der ICS/LABA-Kombinationstherapie geprüft (RELVAR ELLIPTA). Zudem wurde die Wirksamkeit gegenüber Fluticasonpropionat (FP) untersucht.

Studie 1 – HZA106827 – Bleecker ER et al. Fluticasone Furoate-Vilanterol 100-25mcg Compared with Fluticasone Furoate 100 mcg in Asthma: A Randomized Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):253-261

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III Parallelgruppenstudie mit 609 eingeschlossenen Patienten (≥ 12 Jahre) mit persistierendem Asthma.

Die Patienten erhielten 1 x tgl. FF-VI (FF-Vilanterol) 100/25 μ g, FF 100 μ g oder Placebo mittels Trockenpulverinhalator während 12 Wochen (1:1:1-Randomisierung).

Nach 12 Wochen wurde eine Änderung des Talspiegel-FEV₁ gegenüber dem Anfangswert in der Höhe von +196ml im Placebo-Arm und +332ml im FF100-Arm erreicht \rightarrow Differenz 136ml (95% CI 51-222; p=0.002)

Nach 12 Wochen betrug die Änderung des durchschnittliche FEV₁-Wertes über 24 Stunden gegenüber dem Anfangswert +212ml (Placebo) versus +398ml (FF) \rightarrow Differenz 186ml (95% CI 62-310; p=0.003)

Die serielle Messung des FEV₁ in Woche 12 zeigte eine anhaltende Wirkung über 24 Stunden.

Sekundäre Endpunkte:

- Prozentsatz von Notfall-Medikationsfreien Tagen bis Woche 12
17.8% (Placebo) vs. 26.5% (FF) \rightarrow Differenz 8.7% (95% CI 2.4-15)
- Prozentsatz von symptomfreien Tagen bis Woche 12
14.6% (Placebo) vs. 20.4% (FF) \rightarrow Differenz 5.8% (95% CI -0.1-11.8)

- AQLQ+12, Lebensqualitätsscore Woche 12 vs. Baseline
0.61 Einheiten (Placebo) vs. 0.76 Einheiten (FF) → Differenz 0.15 (95% CI -0.01-0.31)
- Studienabbrüche aufgrund ungenügender Wirksamkeit
16% (Placebo) vs. 3% (FF)

Studie 2 – FFA112059 – Lötvall J et al. *Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg once-daily in patients with persistent asthma: A 24-week placebo and active-controlled randomised trial.* Resp Med. 2014; 108:41-49

Ziel der randomisierten, aktiv- und Placebo-kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie im Double-Dummy-Design über 24 Wochen war das Aufzeigen von Superiority versus Placebo (FF vs. Placebo und FP vs. Placebo).

Es erfolgte eine 1:1:1-Randomisierung zu FF 100µg (1x tgl.), FP 250µg (2x tgl. Fluticasonpropionat) oder Placebo.

Im primären Endpunkt (Änderung Talspiegel FEV₁ nach 24 Wochen im Vergleich zum Anfangswert) wurde mit den aktiven Komponenten FF und FP gegenüber Placebo jeweils eine statistisch signifikante Verbesserung in der Höhe von +146ml (FF) bzw. +145ml (FP) aufgezeigt.

Im Vergleich zu Placebo gab es im gepowerten sekundären Endpunkt (Prozentsatz Anzahl Tage ohne Gebrauch der Notfallmedikation während der 24-wöchigen Behandlungsphase gegenüber dem Anfangswert) unter FF eine Zunahme von +14.8% und unter FP um +17.9% an Notfallmedikations-freien Tagen. Die Unterschiede gegenüber Placebo sind statistisch signifikant.

Studie 3 – FFA114496 – Woodcock A et al. *Efficacy and safety of fluticasone furoate 100 µg and 200 µg once daily in the treatment of moderate-severe asthma in adults and adolescents: a 24-week randomised study.* BMC Pulm Med. 2014; 14: 113

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie über 24 Wochen mit 219 randomisierten Patienten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu FF 100µg oder FF 200µg je 1 x tgl.

Im primären Endpunkt (Änderung Talspiegel FEV₁ am Ende der 24-wöchigen Behandlungsphase gegenüber dem Anfangswert) wurde eine Volumenänderung von +208ml (FF 100) bzw. +284ml (FF 200) erreicht.

Die Wahrscheinlichkeit eine gute Asthmakontrolle (ACT-Score ≥ 20) zu erreichen, war unter FF 200 um 42% höher als unter FF 100. Etwas mehr Patienten unter FF 200 berichteten von Nebenwirkungen (63%) als unter FF 100 (59%) (behandlungsbedingt: 5% vs. < 1%).

Zusammenfassung der Studienresultate

In **Studie 1** wurden signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion beobachtet unter FF-VI 100/25µg und FF 100µg versus Placebo. Die Differenz der Verbesserung bei Anwendung des Kombinationspräparates gegenüber FF 100µg war nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich zu Placebo konnten in **Studie 2** unter FF 100µg (1x tgl.) signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion gezeigt werden wie auch eine Reduktion des Gebrauchs der Notfallmedikation über 24 Wochen. Die Verbesserungen waren numerisch vergleichbar zu jenen von FP (2x tgl. 250µg) gegenüber Placebo. Die Studie war allerdings nicht gepowert oder ausgelegt um Nichtunterlegenheit von 1x tgl. 100µg FF versus 2x tgl. FP 250µg aufzuzeigen.

Studie 3 zeigt auf, dass mit beiden der angemeldeten Dosisstärken Verbesserungen nach 24 Wochen gegenüber der Baseline resultierten, wobei das Talspiegel FEV₁ wie zu erwarten unter FF 200 numerisch grösser war als unter FF 100.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) traten um mindestens 3% häufiger als unter Placebo auf:

- Sehr häufig: Kopfschmerzen (7-14%), Nasopharyngitis (9-11%)
- Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Grippesymptome, Candidose von Mund und Rachen, Schmerzen im Mund- und Rachenraum, Sinusitis, Pharyngitis, Husten, Rückenschmerzen

In Studie 2 traten UAW während der Behandlung unter FF 100µg in 53%, unter FP 250µg in 42% und unter Placebo in 40% der Patienten auf. Als Arzneimittel-bezogen wurden die Nebenwirkungen in 10%, 6% bzw. 6% der Patienten eingestuft. Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen trat sowohl unter FF wie auch unter FP bei 3% der Patienten auf (Placebo 2%). Schwerwiegende Nebenwirkungen traten unter einer Behandlung mit FF bei 4%, unter FP bei <1% und unter Placebo bei 2% auf. Candidosen traten während der Behandlung häufiger unter FF (n=6) als mit FP (n=2) oder Placebo (n=0) auf.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Es handelt sich um ein einzeldosiertes Pulver zur Inhalation mit den Dosisstärken 100µg und 200µg. Eine Einzeldosis Arnuity Ellipta 90 enthält 100µg Fluticasonfuroat. Die abgegebene Dosis (die Dosis, welche vom Mundstück des Ellipta-Inhalators abgegeben wird) beträgt 90µg Fluticasonfuroat. Eine Einzeldosis Arnuity Ellipta 182 enthält 200µg Fluticasonfuroat. Die abgegebene Dosis (die Dosis, welche vom Mundstück des Ellipta-Inhalators abgegeben wird) beträgt 182µg Fluticasonfuroat. Es erfolgt eine 1x tägliche Inhalation mit einer der beiden Dosisstärken (90 bzw. 182 µg). Bei Patienten die unter der tieferen Dosierung nicht ausreichend kontrolliert sind, kann eine Aufdosierung in Erwägung gezogen werden. Die aktuell in die SL aufgenommen Packungsgrösse erlaubt die Behandlung während der Dauer eines Monats.

Medizinischer Bedarf

Es stehen dem behandelnden Arzt verschiedene ICS-Monopräparate zur Verfügung für die Behandlung von Asthma. Die tief dosierten ICS werden gemäss den GINA-Richtlinien auf Stufe 2 empfohlen. Auf Stufe 3 wird ein tief dosiertes ICS in Kombination mit einem LABA empfohlen, auf Stufe 4 ein ICS mittlerer Dosierung in Kombination mit einem hochdosierten LABA. Patienten, welche aufgrund schlechter Adhärenz inadäquat kontrolliert sind, können von einer einmal täglichen ICS-Monotherapie profitieren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit durch das BAG

Im Vergleich zu FP sind unter FF etwas häufiger Nebenwirkungen aufgetreten. Ein Behandlungsabbruch hatten die Nebenwirkungen jedoch sowohl unter FF wie auch unter FP nur bei unwesentlich mehr Patienten als unter einer Placebo-Behandlung zur Folge. Schwerwiegende Nebenwirkungen sowie Candidosen traten unter FF ebenfalls etwas häufiger auf.

Die anhaltende Wirkung des angemeldeten ICS-Monopräparates über 24 Stunden wird hinsichtlich der Compliance als positiv bewertet. Da es sich bei der Behandlung von Asthma mit ICS um eine Dauertherapie handelt, erachtet das BAG eine SL-Aufnahme nur in Verbindung mit einer grösseren Packungsgrösse als zweckmässig. Auch die anderen in der SL gelisteten ICS-Monopräparate reichen je nach Dosierung für eine Behandlungsdauer von 2 bis 3 Monaten aus. Die ZulassungsinhaberIn wird innerhalb von 18 Monaten beim BAG eine Grosspackung anmelden.

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:

- Ohne Limitierung.
- aufgrund des Preisvergleiches mit anderen in der SL gelisteten ICS unter Berücksichtigung der äquipotenten Dosierungen gemäss GINA-Guidelines 2016 und auf Basis der gemäss Studie 2 äquipotenten Tages-Dosierungen von 90µg FF und 500µg FP auf der Grundlage der Tagestherapiekosten. Es wurden die durchschnittlichen Tagestherapiekosten (TTK) einmal ausgehend von einem Vergleich von ARNUITY ELLIPTA 90µg mit dem gemäss GINA-Guidelines tiefsten Dosisbereich der in der SL gelisteten ICS und einmal mit der Maximaldosierung des mittleren Dosisbereichs berechnet.
Für den tiefen Dosisbereich resultierten unter Berücksichtigung der TTK von QVAR, Pulmicort, Alvesco und Axotide durchschnittliche TTK in der Höhe von Fr. 0.33 (Fr. 0.10 – Fr. 0.68).
Für die maximale Tagesdosis des mittleren Dosisbereichs gemäss GINA-Guidelines resultierte unter Berücksichtigung der TTK von QVAR, Beclorion Easyhaler, Pulmicort, Alvesco und Axotide durchschnittliche TTK in der Höhe von Fr. 0.70 (Fr. 0.29 – Fr. 1.36).
Auf Basis der durchschnittlichen TTK, die aus beiden TQV resultierten, wurde der FAP der Monatspackung berechnet und unter Berücksichtigung eines Preiseinschlages von 18% der FAP der Monatspackung der höheren Dosisstärke.
In Abweichung zu den GINA-Guidelines wurde für ALVESCO und AXOTIDE nicht die tiefste Dosierung für den TQV berücksichtigt, sondern die tiefste zugelassene Dosierung gemäss Fachinformation (160 µg statt 80 µg bzw. 200 µg statt 100 µg). Zudem wurde BECLO ORION EASYHALER nur für den TQV mit den Maximaldosierungen des mittleren Dosisbereichs berücksichtigt, da die minimale Dosierung gemäss Fachinformation 400 µg beträgt, was der Maximaldosierung des mittleren Dosisbereichs entspricht.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Ohne Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV. ARNUITY ELLIPTA ist in den Referenzländern nicht im Handel.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Einzel dosierte Pulver zur Inhalation 30 Dosen 90 mcg	Fr. 15.60	Fr. 34.30
Einzel dosierte Pulver zur Inhalation 30 Dosen 182 mcg	Fr. 25.58	Fr. 45.75