



## **(20817) PLENVU, Norgine AG**

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

#### **1 Zulassung Swissmedic**

PLENVU wurde von Swissmedic per 12. Oktober 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Zur Darmvorbereitung vor klinischen Massnahmen, die einen sauberen Darm erfordern, beispielsweise endoskopische oder radiologische Untersuchungen des Darms.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Abkürzungen

PEG: Polyethylenglycol (Synonym zu Macrogol)

ASC: Ascorbinsäure

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Es handelt sich bei PLENVU um ein PEG-basiertes Präparat in geteilter Gabe (PEG3350 in Dosis 1 und 2 + Ascorbinsäure mit Dosis 2), welches zur Darmvorbereitung vor Eingriffen indiziert ist. Es handelt sich um die erste 1-Liter-low-Volumen PEG-basierte Darmvorbereitung (MOVIPREP 2 Liter).

Gemäss Verfügung Gutheissung von Swissmedic war das Referenzpräparat MOVIPREP. Zitat aus der Verfügung:

*Der Nachweis der klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse des Referenzpräparates wurde mittels der eingereichten klinischen Dokumentation durch eine therapeutische Vergleichbarkeit gezeigt.*

*Aus präklinischer Sicht gibt es durch die veränderte Dosierung und Dosierungsempfehlung bei Plenvu im Vergleich zum Referenzpräparat Moviprep (Zulassungsnummer 57900) keine Bedenken bzgl. der Sicherheit des Produktes.*

In der Fachinformation werden die dem BAG zur Verfügung gestellten klinischen Studien nicht erwähnt. Unter Eigenschaften/Wirkungen kann folgendes entnommen werden:

*Macrogol 3350 ist chemisch inert und in Wasser gut löslich. Die absorbierte Menge bezieht sich auf ihr Molekulargewicht, wobei höhere Molekulargewichte weniger leicht absorbiert werden. Die Hauptwirkung von Macrogol 3350 besteht darin, den Wassergehalt im Darm durch Ausübung einer osmotischen Wirkung zu erhöhen. Macrogol 3350 ist in der Lage, Wasser im Verhältnis von 100 Wassermolekülen zu jedem Molekül von Macrogol 3350 zu binden, und es konnte gezeigt werden, dass die zunehmende osmotische Leistung von Macrogol 3350 zu einem nahezu linearen Anstieg von Stuhlgewicht und Stuhlwasserausscheidung führt.*

*Die osmotische Wirkung von Ascorbat basiert auf dem nicht absorbierten Teil; der Einschluss von Ascorbinsäure und Natriumascorbat in eine Einzeldosis soll die Absorption begrenzen und die osmotische Wirkung maximieren. Orale Ascorbat-Dosen oberhalb von 2 g unterliegen einer sehr geringen systemischen Absorption, und der Grossteil der verabreichten Menge liegt im Dickdarm vor.*

Aufgrund der Bezugnahme auf das Referenzpräparat MOVIPREP, da in der Fachinformation die klinischen Studienresultate nicht erwähnt sind und da nur Poster/Abstracts vorliegen, geht das BAG nur kurz auf die eingereichten Studien ein.

**Studie 1 - Bisschops R et al., EFFICACY AND SAFETY OF THE NOVEL 1 L PEG AND ASCORBATE BOWEL PREPARATION NER1006 VERSUS STANDARD 2 L PEG WITH ASCORBATE IN OVER-NIGHT OR MORNING SPLIT-DOSING ADMINISTRATION: RESULTS FROM THE PHASE 3 STUDY MORA, United European Gastroenterology Journal, 2016, 4(5S); A218-A219 (P0179)**

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, Phase 3 Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Patienten, welche eine Koloskopie benötigten.

Die Patienten wurden zu folgenden 3 Armen randomisiert:

- PLENVU als geteilte Gabe am Vorabend und Morgen der Untersuchung (N2D), primäres Analyseset: n=275
- PLENVU als geteilte Gabe am Morgen der Untersuchung (N1D), primäres Analyseset: n=275
- 2L PEG3350+Ascorbat (MOVIPREP) als geteilte Gabe am Vorabend und Morgen der Untersuchung (2LPEG), primäres Analyseset: n=272

Im primären Endpunkt wurde die Gesamtreinigungsleistung untersucht. Die beiden PLENVU-Arme zeigten Non-Inferiorität zu 2LPEG.

Im zweiten primären Endpunkt Rate an „exzellenter und guter“ Reinigung im Colon ascendens, beurteilt nach der Harefield Cleansing Scale wurden folgende Resultate erzielt:

PLENVU N2D 31.6% vs. 2LPEG 15.1% (8.11%; P <0.001)

PLENVU N1D 33.8% vs. 2LPEG 15.1% (10.32%, P <0.001)

**Studie 2 - Schreiber S et al., EFFICACY AND SAFETY OF THE NOVEL 1 L PEG AND ASCORBATE BOWEL PREPARATION PLENVU VERSUS SODIUM PICOSULFATE + MAGNESIUM CITRATE IN DAY BEFORE SPLITDOSING ADMINISTRATION: RESULTS FROM THE PHASE 3 STUDY DAYB, United European Gastroenterology Journal, 2016, 4(5S); A589-A590 (P1266)**

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, Phase 3 Nicht-Unterlegenheitsstudie.

Die Patienten wurden folgenden zwei Armen zugeordnet:

- PLENVU als geteilte Gabe am Vorabend der Untersuchung; primäres Analyseset (NDB): n=250
- Natrium Picosulfat + Magnesium Citrat entsprechend der Zulassung (SPM); primäres Analyseset: n=251

PLENVU bewies Nicht-Unterlegenheit (unteres CI Limit  $\geq -10\%$ ) gegenüber SPM in den beiden primären Endpunkten der Gesamtreinigungsleistung sowie der Rate an „exzellenter und guter“ Reinigung im Colon ascendens, beurteilt nach der Harefield Cleansing Scale.

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

#### **Studie 1**

Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten bei 11.5% (N2D), 14.9% (N1D) bzw. 7.6% (2LPEG) auf. Es gab keine Todesfälle und keine mit PLENVU assoziierten schwerwiegenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen für PLENVU waren Übelkeit und Erbrechen, jene für 2L PEG+ASC waren Übelkeit und abdominelle Schmerzen. Die Compliance Raten waren in allen Gruppen hoch. Die Verträglichkeit und das Sicherheitsprofil von PLENVU war mit 2L PEG+ASC vergleichbar.

#### **Studie 2**

Mit PLENVU traten mehr behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf, als in der SPM Gruppe, wobei die Gesamtzahl an Patienten mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen gering war und kein behandlungsbedingtes Ereignis schwerwiegend war. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren Übelkeit und Erbrechen (NDB), sowie Kopfschmerzen (SPM). Die Verträglichkeit war in beiden Gruppen gut und die meisten therapiebedingten Nebenwirkungen waren schwach oder moderat ausgeprägt. Die Compliance-Rate war unter NBD schlechter als unter SPM.

### **Beurteilung der Wirksamkeit**

Es handelt sich bei PLENVU um ein Arzneimittel zur Darmentleerung vor Darmeingriffen. Die Wirksamkeit der Wirkstoffe ist bekannt und die Begutachtung durch Swissmedic erfolgte unter Bezugnahme auf ein Referenzpräparat (MOVIPREP). Neu im Vergleich zu MOVIPREP ist das tiefere Einnahmenvolumen, die insgesamt tiefere Menge an Macrogol 3350 und die in der 2. Dosis erhöhte Menge an Ascorbinsäure. Die von der Zulassungsinhaberin eingereichten Studien waren Nicht-Unterlegenheitsstudien und es wird daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit versus die Standardlösung 2L-PEG+ASC sowie versus Picosulfat+Magnesiumcitrat ausgegangen.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Eine Einzelpackung besteht aus 3 Beuteln: ein Beutel für Dosis 1 und zwei Beutel für Dosis 2 (Beutel A und B).

#### **Anwendung**

- Dosis 1: Der Inhalt von Dosis 1 wird mit 500 ml Wasser gemischt. Die rekonstituierte Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Innerhalb der nächsten 30 Minuten sollten 500 ml klare Flüssigkeit getrunken werden.
- Dosis 2: Der Inhalt beider Beutel von Dosis 2 (Beutel A und B zusammen) wird mit 500 ml Wasser gemischt. Die rekonstituierte Lösung sollte innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Innerhalb der nächsten 30 Minuten sollten 500 ml klare Flüssigkeit getrunken werden.

Die Einnahme kann nach einem der unten beschriebenen Einnahmeregimes erfolgen:

- Auf zwei Tage verteilte Einnahme, wobei die erste Dosis am Abend vor der klinischen Untersuchung (ungefähr um 18 Uhr) und die zweite Dosis am frühen Morgen des Untersuchungstages (ungefähr um 6 Uhr) eingenommen wird, oder
- Einnahme nur am Morgen, wobei beide Dosen am Morgen des Untersuchungstages eingenommen werden (die erste Dosis ungefähr um 5 Uhr); der Abstand zwischen der Einnahme von Dosis 1 und Dosis 2 sollte mindestens eine Stunde betragen, oder
- Einnahme am Vortag, wobei beide Dosen am Abend vor der klinischen Untersuchung eingenommen werden (die erste Dosis ungefähr um 18 Uhr); der Abstand zwischen der Einnahme von Dosis 1 und Dosis 2 sollte mindestens eine Stunde betragen.

Das einzunehmende Volumen beträgt für PLENVU 2 x 500ml (+ 2 x 500ml zusätzliche Flüssigkeit) = Total 2L

Als Vergleich MOVIPREP: 2 x 1000ml (+ 1000ml zusätzliche Flüssigkeit) = Total 3L

Einnahme-Volumen im Vergleich zu PICOPREP (Natriumpicosulfat, Magnesiumoxid, Zitronensäure): Total 2 Liter (PLENVU) versus PICOPREP mit total 2300ml (2 x 150ml plus 8 x 250ml zusätzliche Flüssigkeit)

#### **Medizinischer Bedarf**

Es handelt sich um eine weitere Therapiealternative zu bereits in der SL aufgeführten Arzneimitteln zur Darmvorbereitung. Im Vergleich zu den in der SL aufgeführten PEG-Präparaten ist das einzunehmende Volumen bei PLENVU kleiner. Aus der Praxis ist bekannt, dass tiefe Einnahmenvolumen wünschenswert sind, um die Compliance der Patienten zu erhöhen. Unter Berücksichtigung von Studie 1 und 2 kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass ein Vorteil betreffend Compliance im Vergleich zu allen Komparatoren gezeigt werden konnte.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die 1-L-PEG-Lösung ist noch nicht spezifisch in den Guidelines erwähnt. Ein tieferes Einnahmenvolumen bei gleicher Wirksamkeit ist wünschenswert. Mit PLENVU liegt eine weitere Alternative für die Darmentleerung vor klinischen Eingriffen vor, welche zum Teil Vorteile bietet (tieferes Einnahmenvolumen im Vergleich zu den bisherigen PEG-Präparaten), jedoch betreffend Verträglichkeit und Compliance teilweise auch Nachteile zu haben scheint (Vergleich mit Picosulfat). Das BAG betrachtet PLENVU daher als zusätzliche Therapiealternative ohne klaren Mehrnutzen im Vergleich zu bereits vergüteten Arzneimitteln.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Arzneimitteln welche ebenfalls zur Darmvorbereitung vor klinischen Eingriffen angewendet werden auf der Grundlage der Packungskosten der für eine Darmentleerung benötigten Menge.

COLOPHOS Lös 2x 90 ml	CHF 7.83
COLOLYT Gran Btl 3 Stk	CHF 10.43
ISOCOLAN Gran Btl 6 Stk	CHF 10.45
KLEANPREP Plv Btl 4 Stk	CHF 11.8
MOVIPREP Plv 2 Btl A+2 Btl B Doppel Btl 2 Stk	CHF 12.44
PICOPREP Plv 2 Stk	CHF 11.93
CITRAFLEET Plv 2 Stk	CHF 11.78

Durchschnittspreis der Packungen: CHF 10.95
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 16.35), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, FI, BE, AT.  
Es galten die folgenden Wechselkurse:  
1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
PLENVU Pulver Dosis 1 und Dosis 2 (Beutel A und B)	Fr. 13.65	Fr. 27.95