



(20646) LAITEA, Schwabe Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2018

1 Zulassung Swissmedic

LAITEA wurde von Swissmedic per 10. Januar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Laitea wird verwendet bei Ängstlichkeit und Unruhe.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – Kasper S et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Jun;17(6):859-69.

In dieser randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, in Deutschland multizentrisch durchgeführte Phase III Studie, in der die Überlegenheit von Silexan 80 mg täglich und Silexan 160 mg täglich gegenüber Placebo gezeigt werden soll, wurden 539 Patienten in 4 Studienarme randomisiert:

135 Patienten erhielten Silexan 80 mg/d

128 Patienten erhielten Silexan 160 mg/d

137 Patienten erhielten Paroxetin 20 mg/d

136 Patienten erhielten Placebo (Kapseln mit Lavendelöl in einer Verdünnung 1/1000)

536 Patienten wurden behandelt. Der Grund der 3 Dropouts ist nicht bekannt. 450 Patienten beendeten die Behandlung gemäss dem Studienprotokoll.

Die eingeschlossenen Patienten waren im Alter zwischen 18 und 65 Jahre, erfüllten das diagnostische Kriterium der generalisierten Angststörung (GAD) gemäss DSM-IV-TR (300.02; entsprechend den Kriterien für GAD in DSM-5) und gemäss ICD-10 (F41.1), wiesen einen Wert von ≥ 18 Punkten auf der Hamilton Anxiety Skala (HAMA-Skala) auf und dabei je ≥ 2 Punkte für die Kriterien 1 (ängstliche Gemütslage) und 2 (Anspannung/Angespanntheit), und einen Subscore von ≤ 21 Punkten für psychische Ängstlichkeit und einen Wert von total 59 Punkten auf der Covi Anxiety Scale (CAS; Covi et al., 1981). Die Patienten hatten zu Studienbeginn eine Gesamtwertung auf der HAMA-Skala von 26.0 ± 4.5 , 25.8 ± 4.8 , 25.8 ± 4.9 und 25.1 ± 4.7 (Silexan 160 mg/d, Silexan 80 mg/d, Paroxetin und Placebo). Nach einer 3- bis 7-tägigen Phase ohne Medikation wurde während 10 Wochen gemäss der Randomisierung therapiert. Danach wurden im Verlauf von einer Woche die Dosen schrittweise runtertitriert.

Als primärer Endpunkt wurde die absolute Abnahme der Punktezahle über alle Kriterien auf der HAMA-Skala nach 10 Wochen definiert. Die durchschnittliche Abnahme der Punktezahle von Behandlungsbeginn bis zum individuellen Behandlungsende von jedem Patienten (Behandlungsdauer ≤ 10 Wochen, FAS) betrug in den 4 Studienarmen:

	Silexan 80 mg (n=135)	Silexan 160 mg (n=121)	Paroxetin (n=132)	Placebo (n=135)
HAMA-Wert total	-12.8 \pm 8.7	-14.1 \pm 9.3	-11.3 \pm 8.0	-9.5 \pm 9.0

Zwischen Silexan und Paroxetin bestand in Woche 10 in Bezug die Reduktion des HAMA-Gesamtwertes kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0.10$, zweiseitiger t-Test). Die durchschnittliche Abnahme auf der HAMA-Skala nach 10 Wochen wurde auch für diejenigen Patienten ausgewertet, die nach 10 Wochen noch in Behandlung waren:

	Silexan 80 mg (n=119)	Silexan 160 mg (n=109)	Paroxetin (n=108)	Placebo (n=120)
HAMA-Wert total	-14.4±7.8	-15.5±6.8	-13.3±7.0	-10.5±6.8

Unter Berücksichtigung von diesem Per Protocol Set fiel sowohl der HAMA-Wert von Silexan 80 mg im Vergleich zum HAMA-Wert von Placebo mit 3.5 Punkten (1.5-5.6) als auch der HAMA-Wert von Silexan 160 mg im Vergleich mit Placebo mit 4.3 Punkten (2.0-6.6) statistisch signifikant unterschiedlich aus ($p<0.001$, einseitig, bei beiden Vergleichen). Die Autoren erachten einen Unterschied ab 3 Punkten als klinisch relevant. Bei der Berechnung der Effektstärke für den Vergleich von Silexan und Paroxetin ergaben sich Unterschiede von 2.8 Punkten (95 % KI 0.7-4.9) und 1.6 Punkten (95 % KI -0.3-3.5) für die Silexan-Dosierungen 160 mg und 80 mg, wobei mit Silexan die grössere durchschnittliche Abnahme der Werte erreicht wurde. Die Publikation enthält keine Angaben zur statistischen Auswertung des Vergleiches zwischen Silexan und Paroxetin.

Sekundäre Endpunkte: Ein sekundärer Endpunkt war das Ansprechen respektive die Remission auf mindestens 50 % des Ausgangswertes und gleichzeitig auf weniger als 10 Punkte auf der HAMA-Skala. Weitere sekundäre Endpunkte wurden anhand der Covi Anxiety Scale (CAS), anhand der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), anhand Clinical Global Impressions (CGI) und anhand einer Patientenselbstbeurteilung mittels der Sheehan Disability Scale (SDS) und des SF-36 Gesundheitsfragebogens erhoben. Alle sekundären Endpunkte wurden deskriptiv analysiert. Daher wird nicht näher darauf eingegangen.

Studie 2 – Kasper S et al. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2010 Sep;25(5):277-87

In dieser randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, in Deutschland multizentrisch durchgeführten Phase III Studie, wurde die Wirksamkeit einer oralen Lavendelöl-Kapsel gegenüber Placebo untersucht.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahre, die an einer Ängstlichkeitsstörung litten. Die Diagnose erfolgte durch die Studienärzte in den verschiedenen Zentren. Sie schlossen Patienten ein, die Symptome von Ängstlichkeitsstörungen, Anpassungsstörungen mit Ängstlichkeitsstörungen oder Ängstlichkeitsstörungen gleichzeitig mit depressiven Störungen aufwiesen. Die Patienten mussten auf der HAMA-Skala einen Gesamtwert von ≥ 18 Punkten aufweisen und dabei bei den Kriterien 1 (ängstliche Gemütslage) und 4 (Schlaflosigkeit) je ≥ 2 Punkte und auf dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI, Selbstbeurteilung des Patienten) einen Gesamtwert von > 5 Punkten aufweisen. Die eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen durchschnittlichen Gesamtwert auf der HAMA-Skala von 26.8 ± 5.4 und 27.1 ± 5.3 (Silexan- und Placebo-Arm) und einen PSQI von 12.3 ± 2.9 respektive von 12.6 ± 3.0 . In die zwei Studienarmen wurden 221 Patienten randomisiert und therapiert. Nach 3-7 Tagen, während der alle Patienten einfach verblindet Placebo erhielten, wurde während 10 Wochen entweder mit einer Kapsel Lavendelöl einmal täglich oder mit einer Kapsel Placebo einmal täglich therapiert. Bei der Analyse der Daten wurden 5 Fälle ausgeschlossen wegen Bedenken hinsichtlich der Glaubwürdigkeit der Daten, so dass noch 216 Patienten übrigblieben: 107 Patienten aus dem Silexan-Arm (Silexan 80 mg/d) und 109 Patienten aus dem Placebo-Arm (Kapseln mit Lavendelöl in einer Verdünnung 1/1000). Die Studie erfolgte innerhalb der 10 Wochen in zwei Phasen. Zwischen den beiden Phasen fand eine geplante Interimsanalyse statt. Zum Zeitpunkt dieser Analyse enthält die Publikation keine Angabe. Die Patientenzahlen in der zweiten Phase waren deutlich niedriger als in der ersten Phase:

	Silexan_Arm	Placebo-Arm
ITT Phase 1	n=78	n=84
ITT Phase 2	n=26	n=24
PP Phase 1	n=66	n=72
PP Phase 2	n=21	n=18

ITT = intention to treat / PP = per protocol

Als primäre Endpunkte wurde die absolute Veränderung respektive die Abnahme des Gesamtwertes auf der HAMA Skala und die absolute Abnahme des PSQI-Wertes (Selbstbeurteilung des Patienten) bestimmt. Der Gesamtwert auf der HAMA-Skala nach 10 Wochen nahm um folgende Punktzahlen ab:

	Silexan	Placebo	KI des Unterschiedes der Mittelwerte zw. Silexan und Placebo	p-Wert (t-Test einseitig)
ITT Studie 1. Teil	16.4±7.9 (n=78)	10.8±8.8 (n=84)	3.0-8.2	<0.001
ITT Studie 2. Teil	14.7±9.2 (n=26)	5.0±8.7 (n=24)	4.6-14.8	<0.001
ITT Studie 1. und 2. Teil	16.0±8.3 (n=104)	9.5±9.1 (n=108)	4.1-8.8	<0.001
PP Studie 1. Teil	16.9±7.9 (n=66)	11.5±8.9 (n=72)	2.6-8.3	0.005
PP Studie 2. Teil	14.0±9.2 (n=21)	5.9±9.0 (n=18)	2.1-13.9	<0.001
PP Studie 1. und 2. Teil	16.2±8.2 (n=87)	10.4±9.1 (n=90)	3.3-8.4	0.007

Die durchschnittliche Abnahme in Punkten beim PSQI-Wertes nach 10 Wochen zeigte folgendes Bild:

	Silexan	Placebo	KI des Unterschiedes der Mittelwerte zw. Silexan und Placebo	p-Wert (t-Test einseitig)
ITT Studie 1. Teil	5.8±3.9 (n=78)	4.3±4.0 (n=84)	0.3-2.8	0.007
ITT Studie 2. Teil	4.7±5.5 (n=26)	2.3±4.2 (n=24)	-0.4-5.2	0.047
ITT Studie 1. und 2. Teil	5.5±4.4 (n=104)	3.8±4.1 (n=108)	0.6-2.9	0.002
PP Studie 1. Teil	5.9±4.0 (n=66)	4.4±4.2 (n=72)	0.2-2.9	0.007
PP Studie 2. Teil	4.5±5.2 (n=21)	2.6±4.2 (n=18)	-1.2-5.1	0.105
PP Studie 1. und 2. Teil	5.6±4.3 (n=87)	4.0±4.2 (n=90)	0.3-2.8	0.008

Bei einem Vergleich der durchschnittlichen Abnahme der Werte zwischen den beiden Studienarmen, bei dem der Durchschnitt der beiden Standardabweichungen miteinbezogen wurde, kamen die Autoren zum Schluss, dass nach 10 Wochen ein Unterschied zwischen den Gruppen von 0.75 Punkten bei der Bewertung anhand der HAMA-Skala und ein Unterschied von 0.40 Punkten bei der Bewertung anhand des PSQI bestand. Die Autoren betrachten jeden Wert >0 als ein Vorteil von Lavendelöl gegenüber Placebo.

Die sekundären Endpunkte umfassten die Beurteilung des Prüfarztes anhand Clinical Global Impressions (CGI), Selbstbeurteilung durch den Patienten anhand der Zung Self-rating Anxiety Skala (SAS) und anhand des SF-36 Gesundheitsfragebogens. Zudem wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit dokumentiert (spontane Berichte, physische und ECG Untersuchungen, Routinelaboruntersuchungen). Auch in dieser Studie wurden alle sekundären Endpunkte deskriptiv analysiert, so dass nicht näher darauf eingegangen wird.

Sicherheit/Verträglichkeit

Für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen liegen Sicherheitsdaten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Die Fachinformation nennt Aufstossen, Übelkeit und allergische Hautreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz und Exantheme als häufige (zwischen 1 % und 10 %) unerwünschte Wirkungen – unerwünschte Wirkungen aus dem gastrointestinalen und dem allergenen Formenkreis. Das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte dokumentierte in seiner Nebenwirkungsdatenbank vier Fälle eines Angioödems (Stand April 2017), die auch dem allergenen Formenkreis zuzuordnen sind, da eine hereditäre Ursache bei keinem dieser Fälle bekannt ist. Ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme von LAITEA wurde in allen vier Fällen als nicht beurteilbar eingestuft. In GCP-konform durchgeführten klinischen Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patienten ist kein Fall eines Angioödems aufgetreten.

Das BAG geht davon aus, dass bei Aufstossen, insbesondere bei Aufstossen des Lavendelgeschmacks, bei Übelkeit und bei allergischen Hautreaktionen wie Urtikaria, Juckreiz und Exantheme ein Therapieabbruch wahrscheinlich ist oder erforderlich sein kann, auch wenn es sich nicht um schwerwiegende unerwünschte Wirkungen handelt. Studiendaten zeigen eine Abbruchrate von 3.9 % (30 von 775). Diese Häufigkeit entspricht ungefähr der Häufigkeit der in der Fachinformation beschriebenen häufigen unerwünschten Wirkungen. Unerwünschte Wirkungen treten am häufigsten innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Für Erwachsene ab 18 Jahren beträgt die Dosierung 1-mal täglich 1 Kapsel, entsprechend 80 mg Lavendelöl pro Tag. Die Packungsgrössen von 28 und 56 Kapseln reichen somit für 4 respektive für 8 Wochen. Um den Bedarf für eine Therapie von 10 Wochen abzudecken, muss eine Packung zu 14 Kapseln angeboten werden. Eine Packung zu 14 Kapseln erachtet das BAG zudem als erforderlich als Starterpackung, um den Verwurf von Kapseln zu minimieren, wenn die Therapie wegen Unverträglichkeit oder wegen Ausbleiben der Wirksamkeit abgebrochen wird.

Medizinischer Bedarf

In der SL sind bereits Phytoarzneimittel zur Behandlung von Ängstlichkeit und/oder Unruhe aufgeführt. LAITEA stellt eine weitere Therapiealternative dar.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit von LAITEA als erfüllt unter der Voraussetzung, dass eine Packungsgrösse zu 14 Kapseln zur Verfügung steht.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Bei Unruhe und Ängstlichkeit für eine Behandlungsdauer von maximal 10 Wochen.“
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit (17492) DORMIPLANT (FAP von Fr. 16.68 für 100 Filmtabletten), (17155) HOVA (FAP von Fr. 10.58 für 60 Filmtabletten) sowie (17116) RELAXANE (FAP von Fr. 15.65 für 60 Filmtabletten), woraus sich ein TQV-Niveau für (20646) LAITEA von Fr. 0.6040 pro Tag (1 Kapsel) und ein TQV-Niveau von Fr. 16.91 für 1 Packung zu 28 Kapseln (20646) LAITEA ergibt.
- Unter Berücksichtigung des Auslandspreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 10.98) basierend auf dem Fabrikabgabepreis aus dem Referenzland Deutschland und dem Wechselkurs 1 EUR = Fr. 1.11.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandspreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Bezüglich des FAP der Packung zu 56 Kapseln sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungsgrössen (Anhang 5a des Handbuches betreffend die SL) eingehalten. Der FAP der Packung zu 14 Kapseln wird bei deren nachträglichen Aufnahme in die SL linear berechnet (Abschnitt C.7 des Handbuches betreffend die SL).
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Kapseln, 80 mg	Fr. 13.95	Fr. 25.75
56 Kapseln, 80 mg	Fr. 24.55	Fr. 45.30