



## **(20549) ENSTILAR, LEO Pharmaceutical Products Sarath Ltd.**

### **Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2016**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ENSTILAR wurde von Swissmedic per 7. Oktober 2016 mit folgender Indikation zugelassen:  
„Behandlung von *Psoriasis vulgaris* bei Erwachsenen“.

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

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1: LP0053-1001 (PSO-FAST) – Leonardi C, Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients with Psoriasis Vulgaris – a Randomized Phase III Study (PSO-FAST), J Drugs Dermatol 2015; 14(12): 1468-1477**

In dieser multizentrischen, doppelblinden, 2-armigen, 4-wöchigen Phase-III-Interventionsstudie wurde Enstilar Schaum im Parallelgruppen-Design mit Schaumvehikel verglichen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg nach 4 Wochen, definiert als keine oder fast keine Läsionen mehr („clear“ or „almost clear“) für Patienten mit mittelschwerem / schwerem Krankheitsgrad zu Studienbeginn oder als keine Läsionen mehr („clear“) für Patienten mit leichtem Krankheitsgrad zu Behandlungsbeginn, gemäss PGA (physician's global assessment of disease severity, eine 5-Punkte-Skala). Im primären Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Enstilar Schaum und Schaumvehikel: 53.3% der Patienten hatten nach 4 Wochen Behandlung mit Enstilar einen Behandlungserfolg verglichen mit 4.8% der Patienten, welche mit Schaumvehikel behandelt wurden ( $P < 0.001$ ). Auch in den weiteren Endpunkten wie mittlerer (mean) mPASI nach Woche 1 und 4, PASI50, PASI75 (PASI=Psoriasis Area and Severity Index) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Enstilar Schaum und Schaumvehikel mit P-Werten von  $< 0.001$ .

**Studie 2: LEO 90100-7 – Lebwohl M, Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris, J Clin Aesthet Dermatol. 2016; 9(2): 34-41**

In dieser multizentrischen, doppelblinden, 3-armigen, 4-wöchigen Phase-II-Interventionsstudie im Parallelgruppen-Design wurde Enstilar-Schaum versus Calcipotriol-Schaum versus Betamethason-dipropionat-Schaum verglichen. Im primären Endpunkt der Studie lag der Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg nach 4 Wochen (Definition des primären Endpunktes analog Studie 1) für Enstilar-Schaum bei 45.0%, für Betamethason-Schaum bei 30.7% und für Calcipotriol-Schaum bei 14.9%. Die Unterschiede waren statistisch signifikant verschieden.

Im sekundären Endpunkt PASI75 unterschied sich Enstilar-Schaum zwar statistisch signifikant von Calcipotriol-Schaum, jedoch nicht von Betamethason-dipropionat-Schaum.

**Studie 3: LEO 90100-35 – Koo J, Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – A randomized phase II study, J Dermatol Treat. 2016; 27(2): 120-127**

In dieser multizentrischen, prüfarzt-verblindeten (investigator-blinded), 4-armigen, Phase-II-Interventionsstudie im Parallelgruppen-Design wurde Enstilar-Schaum versus Schaumvehikel versus Daivobet-Salbe versus Salbenvehikel verglichen. Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit Behandlungserfolg nach 4 Wochen, definiert als keine oder fast keine Läsionen mehr („clear or almost clear“) mit mindestens 2-Schritt-Verbesserung. Im primären Endpunkt zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Behandlungserfolg nach 4 Wochen zwischen Enstilar-Schaum und Daivobet Salbe (56.4% versus 43.0%, p=0.025), jedoch nicht in den sekundären Endpunkten wie PASI50 und PASI75.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### Sicherheit/Verträglichkeit

Mit potenziell unerwünschten Wirkungen insbesondere auf den Calcium-Stoffwechsel und Knochenstoffwechsel, bedingt durch eine potenzierte Steroidwirkung, muss aus folgendem Grund gerechnet werden: Nach Verdampfen der Treibmittel liegen die Wirkstoffe in übersättigter Lösung vor, womit die Wirkstoffpenetration erhöht sein kann. Eine erhöhte Calcium/Kreatinin-Ratio im Urin wurde beobachtet. Die Zulassungsbehörde Swissmedic schränkte die Therapiedauer auf maximal 4 Wochen ein, wobei die tägliche Maximaldosis von 15g und die wöchentliche Maximaldosis von 100g nicht überschritten werden sollen. Daten über den darüber hinausgehenden Zeitraum von 4 Wochen Anwendungsdauer fehlen und es soll verhindert werden, dass Enstilar überdosierte wird.

Aufgrund der vorliegenden Sicherheitsbedenken wird Enstilar Schaum mit einer Limitation in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen, welche die maximale Therapiedauer auf 4 Wochen eingrenzt.

#### Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Angesichts eines medianen wöchentlichen Verbrauches von rund 25g Enstilar Schaum und der bestehenden Sicherheitsbedenken erachtet das BAG die Packungsgrösse zu 60g Schaum als zweckmässig.

#### Medizinischer Bedarf

Was die Verbraucherfreundlichkeit anbelangt, so konnten keine bedeutenden Unterschiede zwischen Enstilar und Daivobet in den Bereichen Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Verbraucherfreundlichkeit, Gesamtzufriedenheit gezeigt werden. Es konnten keine publizierten Daten gefunden werden, die zeigen, dass Enstilar Schaum im Vergleich zu Daivobet Salbe zu einer nachweislich höheren Adhärenz führt.

### **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:

- Mit Limitierung
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Daivobet Salbe auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

<b>Galenische Form</b>	<b>Fabrikabgabepreis (FAP)</b>	<b>Publikumspreis (PP)</b>
1 Sprühdose (1x 60g), Schaum mit 50 µg/g Calcipotriol-Monohydrat und 0.5mg/g Betamethasondipropionat,	Fr. 51.56	Fr. 75.60