



(17605) AMBISOME, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Änderung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2019

1 Zulassung Swissmedic

(17605) AMBISOME wurde von Swissmedic per 1. September 2017 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen durch gegenüber Amphotericin B sensible Erreger (siehe „Eigenschaften /Wirkungen“). Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 : Cornely, Oliver A., et al. "Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (Am-BiLoad Trial)." *Clinical infectious diseases* 44.10 (2007): 1289-1297.

Die Wirksamkeit von AMBISOME zur Primärtherapie einer gesicherten oder wahrscheinlichen invasiven Fadenpilzinfektion (97% der Fälle invasive Aspergillose) wurde in einer grossangelegten, prospektiven, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie (AmBiLoad) bei immunkompromittierten, meist neutropenischen Erwachsenen und Kindern untersucht. Zunächst erhielten die Patienten liposomales Amphotericin B in einer verblindeten Phase über 14 Tage in einer Dosierung von 3mg/kg/Tag (sogenannte Standarddosierung; n=107) oder von 10mg/kg/Tag (sogenanntes Loading-Dose-Regime; n=94). Anschliessend wurden alle Patienten unverblindet mit einer Dosis von 3mg/kg/Tag weiterbehandelt und über insgesamt 12 Wochen beobachtet. Die mediane Behandlungsdauer war 15 Tage in der Standard-Dosierung-Gruppe resp. 14 Tage in der Loading-Dose-Gruppe. Primärer Endpunkt war das Gesamtansprechen, definiert als klinisches Ansprechen (komplett oder partiell) und mykologisches Ansprechen (Eradikation oder angenommene Eradikation) bei Behandlungsende. Die Ansprechrate betrug unter der Standarddosierung 50%, unter dem Loading-Dose-Regime 46% (Differenz 4%; 95%KI: -10% bis 18%; p=0.65). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. 12 Wochen nach der ersten Gabe von AMBISOME betrug die Überlebensrate im sekundären Endpunkt unter der Standarddosierung 72%, unter dem Loading-Dose-Regime 59% (Differenz 13%; 95%KI: -0.2% bis 26%; p>0.05). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Studie 2 : Kuse, Ernst-Rüdiger, et al. "Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial." *The Lancet* 369.9572 (2007): 1519-1527.

Die Studie 2 war eine randomisierte, multinationale, doppelblinde Non-inferiority-Studie bei nicht antimykotisch vorbehandelten Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis. In der ITT-Population erhielten 264 Patienten Micafungin (100mg/Tag bei > 40kg bzw. 2mg/kg/Tag bei < 40kg) und 267 Patienten liposomales Amphotericin B (3mg/kg/Tag) über eine mediane Behandlungsdauer von 15 Tagen. 202 Patienten unter Micafungin und 190 Patienten unter liposomalem Amphotericin B wurden in die Per-protocol-Analyse einbezogen. Der primäre Endpunkt wurde anhand der Per-protocol Gruppe,

Sicherheitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population untersucht. Die Ansprechrate in der Per-protocol Gruppe lag insgesamt (d.h. sowohl komplettes als auch partielles Ansprechen) unter Micafungin bei 89.6% (181/202), unter liposomalem Amphotericin B bei 89.5% (170/190) (Differenz 0.1%; 95%KI: -5.9% bis 6.2%). Für Micafungin konnte Non-Inferiority gegenüber liposomalem Amphotericin B gezeigt werden. Die Befunde zur Wirksamkeit der Behandlung waren konsistent, unabhängig von der jeweiligen Candida-Spezies, dem primären Infektionsort und dem Neutropeniestatus.

Studie 3: Lass-Flörl, Cornelia, et al. "Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing." Antimicrobial agents and chemotherapy 52.10 (2008): 3637-3641.

Die eingereichte Studie 3 war eine Untersuchung der in vitro-Aktivität von Antimykotika, die zur Zeit der Studie in Europa kommerziell erhältlich waren, gegenüber einem weiten Bereich von Hefe- und Schimmelpilzen sowie einigen seltenen Pilzerregern. Die Empfindlichkeitstestung wurde gemäß den Methoden des Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) durchgeführt. Aus dieser Untersuchung ging hervor, dass Amphotericin B, liposomales Amphotericin B und Posaconazol gegenüber der Mehrheit von Pathogenen, inklusive Erregern von seltenen und schwer behandelbaren Infektionen, aktiv sind.

Sicherheit/Verträglichkeit

- Studie 1: Eine Erhöhung der Dosis von AMBISOME auf 10mg/kg/Tag versus 3mg/kg/Tag resultierte in höhere Raten an Nephrotoxizität (31% versus 14%; $p < 0.01$) und Grad 3 Hypokaliämie (Kalium Blutwerte $< 3\text{mmol/L}$; 30% versus 16%; $p = 0.015$).
- Studie 2: Insgesamt zeigten sich unter Micafungin weniger therapiebedingte und weniger schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B. Micafungin zeigte während der Behandlung eine geringere Reduktion des durchschnittlichen Maximalwerts der geschätzten glomerulären Filtrationsrate ($p < 0.0001$) und eine geringere Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen ($p = 0.001$) als liposomales Amphotericin B.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die Packungsgrösse von AMBISOME beträgt eine Durchstechflasche, welche 50mg liposomales Amphotericin B als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (i.v.) enthält. Die intravenöse Infusion wird über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht. AMBISOME wird gewichtsabhängig dosiert. Die Höhe der Dosierung und die Dauer der Behandlung richten sich nach den Krankheitserregern und nach dem Schweregrad der Erkrankung.

Medizinischer Bedarf

Amphotericin B hat ein breites Wirkspektrum mit nur wenigen Lücken. Allerdings ist seine systemische Anwendbarkeit durch die sehr schlechte Verträglichkeit und die geringe Löslichkeit stark beeinträchtigt. Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung des konventionellen Amphotericin ist die Nephrotoxizität. Bis zu 50% der Patienten zeigen ein akutes Nierenversagen im Rahmen ihrer Therapie. Um die Verträglichkeit zu erhöhen, wurden Amphotericin-B-Lipidformulierungen entwickelt. In AMBISOME ist Amphotericin B in kleine Liposomen eingelagert. Liposomen sind geschlossene, kugelförmige Vesikel aus unterschiedlichen amphiphilen Substanzen wie Phospholipiden. Im Gegensatz zu konventionellem Amphotericin B, welches eine hohe Proteinbindung ($>95\%$) aufweist, deuten die Befunde darauf hin, dass das in AMBISOME enthaltene Amphotericin B nicht an Plasmaproteine gebunden wird, sondern an Liposomen gebunden verbleibt. Dadurch wird die Konzentration an freiem Amphotericin B im Plasma verringert. Aufgrund der Liposomengrösse wird AMBISOME wahrscheinlich nicht glomerulär filtriert und auch nicht renal ausgeschieden und hat deswegen möglicherweise eine verminderte Nephrotoxizität.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
«Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen durch gegenüber Amphotericin B sensible Erreger. Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie. Die Erstverschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Infektiologie oder Hämatologie erfolgen. »
- Aufgrund des Preisvergleiches mit den patentabgelaufenen, parenteral verabreichten, systemischen Antimykotika CANCIDAS und VFEND auf der Grundlage der Kurkosten während 14 Tagen zu Fr. 7'664.40 auf Basis der in der Fachinformation ausgewiesenen Standard-Erhaltungsdosen. Zur Berechnung der gewichtsabhängigen Tagesdosen wird das durchschnittliche Körpergewicht von 72kg beigezogen. Angebrochene Ampullen/Packungen werden anteilmässig berücksichtigt. Der TQV-Preis für AMBISOME beträgt somit Fr. 126.73.
- ohne Innovationszuschlag.
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches zu Fr. 185.73 :
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden neun Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich, Österreich.
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:
1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126.
- zu einem FAP von Fr. 156.23.
- Zu folgenden Preisen:

AMBISOME	FAP	PP
Trockensub. 50mg, Durchstf. 1 Stk.	Fr. 156.23	Fr. 195.75