



(20377) (20378) Sivextro, (20484) MSD Merck Sharp & Dohme AG

6 Filmtabl. 200mg; 6 Durchstechamp. 200mg

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Oktober 2016

1 Zulassung Swissmedic

Sivextro wurde von Swissmedic per 05.01.2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Sivextro wird angewendet zur Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen. Für die Behandlung von solchen Infektionen ist Sivextro nur dann angezeigt, wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch empfindliche Gram-positive Bakterien verursacht ist. Sivextro ist nicht wirksam gegen Gram-negative Infektionen. Bei Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI), bei welchen eine Co-Infektion mit Gram-negativen Erregern vermutet oder nachgewiesen wird, darf Sivextro nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen). Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung einer weiteren Zunahme von Antibiotikaresistenz.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Kombination von Sivextro wurde in den folgenden pivotalen Studien aufgezeigt:

Studie ESTABLISH-1 (oral): P. Prokocimer et al: *Tedizolidphosphat phosphate vs. linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: Jama, Febr. 13 2013; Vol 309:559-69.*

Studie ESTABLISH-2 (parenteral): GJ. Moran et al: *Tedizolidphosphat for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet Infectious diseases. 6. Juni 2014; 14: 696-705*

Die Studien ESTABLISH-1 (oral) und ESTABLISH-2 (parenteral) sind zwei randomisierte, doppelblinde Nicht-Inferioritäts-Studien der Phase III.

Geprüft wurde, ob Nicht-Inferiorität von Tedizolidphosphat vs. Linezolid (= Zyvoxid) vorliegt, in Bezug auf die Behandlung akuter komplizierter bakterieller Haut- und Weichteilinfektionen und es erfolgte ein Vergleich der Sicherheit. Verglichen wurden folgende Therapien: Tedizolidphosphat während 6 Tagen, 1 x täglich 200mg vs. Linezolid während 10 Tagen, 2 x täglich 600mg.

Die primären Endpunkte waren wie folgt definiert:

ESTABLISH-1: Frühes klinisches Ansprechen, evaluiert 48-72h nach Therapiebeginn, beurteilt anhand einer Körpertemperatur von $\leq 37,6^{\circ}\text{C}$ sowie einer fehlenden weiteren Ausdehnung der Gesamt-Läsionsfläche bei Patienten, welche keine weiteren im Rahmen der Studie nicht erlaubten Antibiotika erhalten haben.

ESTABLISH-2: Frühes klinisches Ansprechen, definiert als $\geq 20\%$ Reduktion der Läsionsfläche 48-72h nach Behandlungsbeginn gegenüber dem Ausgangsbefund.

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt betraf die anhaltende Response am Tag 11: In der Studie ESTABLISH-1 wurde eine anhaltende Response (Tag 11) bei 69.3% im Tedizolidphosphat-Arm und bei 71.9% im Linezolid-Arm erreicht. In der Studie ESTABLISH-2 wurde eine anhaltende Response (Tag 11) bei 92% im Tedizolidphosphat-Arm und bei 90% im Linezolid-Arm erreicht.

Die wichtigsten Ergebnisse der Studien ESTABLISH-1 (oral) und ESTABLISH-2 (parenteral) waren die folgenden:

Klinischer Erfolg	Kollektiv bei Auswertung	Tedizolidphosphat % (n/N) 6d, 1x 200mg/d	Linezolid % (n/N) 10d, 2x 600mg/d	Differenz (%)	95%-KI für die Diff.
ESTABLISH-1	ITT	85.5 (284/ 332)	86 (288/ 335)	- 0.5	- 5.8, 4.9
	CE-PTE	94.6 (264/ 279)	95.4 (267/ 280)	- 0.8	- 4.6, 3
ESTABLISH-2	ITT	88 (292/ 332)	87.7 (293/ 334)	+ 0.3	- 4.8, 5.3
	CE-PTE	92.4 (268/ 290)	96.1 (269/ 280)	- 3.7	-7.7, 0.2

Abkürzungen:

CE-PTE: klinisch auswertbar bei der Nachkontrolle bei Studienende.

KI: Konfidenzintervall

ITT: Intent-to-treat

Differenz (%): Responderrate in der Tedizolid-Gruppe minus Responderrate in der Linezolid-Gruppe.

Sowohl unter Tedizolidphosphat als auch unter Linezolid wurde eine hohe Erfolgsrate verzeichnet. In beiden Studien waren die Ansprechraten in beiden Gruppen etwa gleich gross. Für Tedizolidphosphat (200mg 1 x tgl., whd. 6 Tagen) wurde gezeigt, dass es nicht unterlegen ist vs. Linezolid (2 x tgl. 600 mg whd. 10 Tagen) in Bezug auf das frühe klinische Ansprechen bei akuten bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/ Verträglichkeit

Am häufigsten sind folgende unerwünschte Ereignisse (UAW) aufgetreten:

Häufigste UAW	Sivextro n= 662 1x 200mg/d, whd. 6 Tagen	Zyvoxid n= 662 2x 600mg/d, whd 10 Tagen
gastrointestinale UAW		
Übelkeit	8%	12%
Diarrhö	4%	5%
Erbrechen	3%	6%
Infektionen		
Abszess	5%	4%
Phlegmone	3%	2%
UAW des Nervensystems		
Kopfschmerz	6%	6%
Schwindelgefühl	2%	2%

Sivextro weist im Wesentlichen eine zu Zyvoxid vergleichbare Sicherheit/ Verträglichkeit auf.

Anwendung / Dosierung

Es wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit Tedizolidphosphat im Spital unter Anleitung eines Spezialisten erfolgt, z.B. durch einen Infektiologen. Die Therapie kann ambulant weitergeführt werden. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 200mg Tedizolidphosphat für 6 Tage (oral und parenteral).

Medizinischer Bedarf

Der wesentliche Unterschied zwischen Sivextro und Zyvoxid ist das pharmakokinetische Profil, bei ähnlichem antimikrobiellem Wirkungsspektrum. Tedizolidphosphat kann niedriger dosiert werden als Linezolid, d.h. einmal täglich mit 200mg bei längerer Halbwertszeit, gegenüber 2x tgl. 600mg Linezolid. Die Therapieverkürzung von Sivextro vs. Zyvoxid beträgt 4 Tage (6 Tage vs. 10 Tage).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung: *„Zur 6-tägigen Behandlung akuter bakterieller Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI) bei Erwachsenen. Für die Behandlung von solchen Infektionen ist Sivextro nur dann angezeigt, wenn nach mikrobiologischer Sensibilitätsprüfung feststeht oder ein starker Verdacht besteht, dass die Infektion durch empfindliche Gram-positive Bakterien verursacht ist. Sivextro ist nicht wirksam gegen Gram-negative Infektionen. Bei Patienten mit akuten bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI), bei welchen eine Co-Infektion mit Gram-negativen Erregern vermutet oder nachgewiesen wird, darf Sivextro nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten, insbesondere Anwendungsempfehlungen zur Verhinderung einer weiteren Zunahme von Antibiotikaresistenz. Daher wird empfohlen, dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit Tedizolid im Spital unter Anleitung eines Spezialisten, wie z.B. eines Infektiologen, erfolgt. Die Therapie kann ambulant weitergeführt werden.“*

- aufgrund des therapeutischen Quervergleiches mit Zyvoxid auf Basis derselben Tagestherapiekosten (Tabletten: Fr. 1611.44; Amp.: Fr. 1578.20);

- ohne Innovationszuschlag,

- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Sivextro 6 Filmtabl. 200mg	Fr. 1276.38	Fr. 1461.35
Sivextro 6 Durchstechamp. 200mg	Fr. 1343.16	Fr. 1534.60

- 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.