



(20428) AMELUZ, Louis Widmer AG

Änderung der Limitation in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2019

1 Zulassung Swissmedic

AMELUZ wurde von Swissmedic per 24. Mai 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*"Behandlung aktinischer Keratosen (AK) leichter bis mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut (Grad 1 bis 2 nach Olsen) und von Feldkanzerisierungen bei Erwachsenen.
Behandlung des superfiziellen und/oder nodulären Basalzellkarzinoms bei Erwachsenen, das sich wegen möglicher krankheitsbedingter Morbidität und/oder schlechter kosmetischer Ergebnisse nicht für eine chirurgische Behandlung eignet."*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit von AMELUZ zur Behandlung von leichter und mittelschwerer aktinischer Keratose wurde bereits bei der Aufnahme in die SL als erfüllt erachtet. AMELUZ wurde jedoch aufgrund der damaligen Einschränkung in Anhang 1 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) auf die leichte aktinische Keratose limitiert.

Mit folgenden vorliegenden Studien wurde die Wirksamkeit von AMELUZ zur Behandlung von Feldkanzerisierungen und unter der Anwendung mit Tageslicht überprüft.

Studie 1 – Reinhold et. al. A randomized, double-blind, phase III, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz) vs. placebo in the field-directed treatment of mild to moderate actinic keratosis with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-RhodoLED lamp, Br J Dermatol 2016; 175 (4): 696-705

Es handelt sich um eine Phase III, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppen (Verhältnis 2:1) - Studie.

Die Patienten erhielten BF-200 ALA (5-Aminolävulinsäure, AMELUZ) oder Placebo, welches für die erste photodynamische Therapie (PDT)-Behandlung nach Abschluss aller Screening-Massnahmen aufgetragen wurde. Die zweite PDT-Behandlung mit BF-200 ALA oder Placebo erfolgte 12 Wochen später, falls noch Läsionen vorhanden waren, die nicht vollständig verschwunden waren (75% der Placebo-Patienten, 38.2% der BF-200 ALA-Patienten).

Es wurden 87 Patienten mit vier bis acht klinisch bestätigten aktinische Keratose (AK)-Target-Läsionen (AK-Grad 1 und 2 nach Olsen, Durchmesser: 0.5-1.5 cm) in die Studie eingeschlossen. Die Läsionen mussten sich in ein bis zwei Feldern mit einer Gesamtgrösse von ca. 20 cm² befinden.

Im primären Endpunkt wurde die patientenbezogene vollständige Heilung 12 Wochen nach letzter PDT untersucht. Unter AMELUZ (91%) konnte eine signifikant bessere Heilung als unter Placebo (22%) gezeigt werden ($p < 0.0001$).

In den sekundären Endpunkten wurde ebenfalls ein signifikant besseres Ergebnis erzielt: histopathologisch bestätigte Heilung 12 Wochen nach letzter PDT (BF-200 ALA: 78%, Placebo: 22%, $p < 0.0001$), patientenbezogene vollständige Heilung 12 Wochen nach erster PDT (BF-200 ALA: 62%, Placebo: 9%,

$p < 0.0001$), läsionsbezogene vollständige Heilung 12 Wochen nach letzter PDT (BF-200 ALA: 94%, Placebo: 33%, $p < 0.0001$), patientenbezogene teilweise Heilung 12 Wochen nach letzter PDT (BF-200 ALA: 94%, Placebo: 25%, $p < 0.0001$) und Verringerung des ganzen Läsionsfelds 12 Wochen nach letzter PDT (BF-200 ALA: -98%, Placebo: -46%, $p < 0.0001$). Ebenfalls beurteilten die Patienten das kosmetische Ergebnis als besser.

Studie 2 – Dirschka et al. A randomized, observer-blind, intra-individual phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz) in combination with daylight photodynamic therapy in comparison with Metvix for the treatment of mild to moderate actinic keratosis, J Eur Acad Dermatol Venerol 2018; 10.1111/jdv.15185

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, beobachterblinde, non-inferiority, Phase III Studie mit AMELUZ (BF-200 ALA) und METVIX (MAL) im Verhältnis 1:1.

Die Patienten wiesen jeweils drei bis neun, milde oder moderate Läsionen aktinischer Keratose (AK) auf. Diese waren jeweils gleichverteilt innerhalb von zwei Behandlungsregionen, wie den beiden Gesichts- oder Schädelhälften. AMELUZ und METVIX wurden gemäss Randomisierungsschema auf die Läsionen der jeweils zugewiesenen Behandlungsregion aufgetragen. 0.5-1.0 cm der umliegenden Haut wurden ebenfalls mit der Medikation bedeckt. Die Tageslichtexposition startete 30 Minuten nach der Applikation und erfolgte über zwei kontinuierliche Stunden im Freien. Die Tageslicht-PDT erfolgte bei vollem Tageslicht, bei bewölktem, teilweise bewölktem und sonnigem Wetter. Die Patienten durften sich im Schatten aufhalten. Bei Regen oder Aufenthalt in Innenräumen wurde die Expositionsdauer entsprechend verlängert.

Als primärer Endpunkt wurde die Zahl der individuellen Läsionen, welche 12 Wochen nach der PDT auf der jeweiligen Behandlungsregion einer kompletten Remission untergegangen sind, beurteilt. Es wurde Nicht-Inferiorität von AMELUZ gegenüber METVIX gezeigt.

Alle sekundären Endpunkte zeigten, unabhängig vom angewendeten Präparat, eine ähnliche Verbesserung der AK Läsionen auf:

- Totale Heilung von Läsionen innerhalb einer Behandlungsregion (totale Heilung pro Patient) 12 Wochen nach der PDT: BF-200 ALA: 42.9%, MAL: 38.8%. Die Heilung von milden Läsionen und Läsionen im Gesicht war etwas besser als die Heilung von moderaten Läsionen und Läsionen auf der Kopfhaut.
- Histologisch bestimmte Ansprechrate (vor der Behandlung wurden bei jedem Patienten zwei ähnliche Läsionen von jedem Behandlungsfeld ausgewählt und histopathologisch analysiert): BF-200 ALA: 75.5%, MAL: 69.4%.
- Immunohistologische Examination der Biopsien auf p53 Expression (p53 ist ein Marker für frühen Hautkrebs): BF-200 ALA: 33.9%, MAL: 40.5%.
- Wiederauftreten von Läsionen nach einem Jahr: BF-200 ALA: 19.9%, MAL: 31.6% ($p = 0.01$).
- Kosmetisches Ergebnis und Patientenzufriedenheit: sehr gut bis gut: BF-200 ALA: 40.7%, MAL: 37.5%, unzufrieden: BF-200 ALA: 15.6%, MAL: 18.7%.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bei einer feldbezogenen Behandlung traten die folgenden unerwünschten Wirkungen an der Applikationsstelle sehr häufig ($> 10\%$) auf: Erythem, Brennen, Schmerzen (einschl. brennender Schmerz), Pruritus, Ödem, Exfoliation, Schorfbildung. Die meisten Nebenwirkungen treten während der Beleuchtung oder kurz danach auf. Die Symptome sind gewöhnlich von leichter bis mittelschwerer Intensität und halten in den meisten Fällen 1-4 Tage an, in einigen Fällen bis zu 1-2 Wochen. In seltenen Fällen erforderten die unerwünschten Reaktionen eine Unterbrechung oder das Absetzen der Beleuchtung.

Unter Anwendung mit Tageslicht traten am häufigsten Nebenwirkungen an der Applikationsstelle auf: Erythem (73.1%), Pruritus (50.0%), Schorfbildung (36.5%). Die Reaktionen waren von milder bis moderater Intensität und hielten bis maximal 14 Tage an. Schwerwiegende Nebenwirkungen erlitten in jeder Behandlungsgruppe jeweils drei Patienten.

Schmerzen während der Tageslicht-PDT wurden auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmste Schmerzen) durchschnittlich mit 1.2 ± 2.1 beschrieben. In Studien mit Rotlicht-PDT beschrieben Patienten die Schmerzen mit > 4 .

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

AMELUZ ist als Gel in einer Konzentration von 78 mg/g zur Behandlung der leichten aktinischen Keratose mit PDT bereits als wirksam und sicher beurteilt worden.

AMELUZ wird in einer Packungsgrösse à 2 g angeboten.

Aus der Studie 1 von Reinhold et. al. geht hervor, dass für die Behandlung von Feldkanzerisierung eine ganze Tube mit 2 g Gel auf ein Behandlungsfeld von ca. 20 cm² angewendet wurde. Sind zwei Behandlungen nötig, müssen demzufolge pro Patient zwei Tuben AMELUZ verwendet werden.

Medizinischer Bedarf

Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten der aktinischen Keratose. Dazu gehören unter anderem Kürettage, Kryotherapie und die Behandlung mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Diclofenac, Imiquimod, Ingenolmebutat oder die PDT mit 5-Aminolävulinsäure (ALA) oder Methyl-Aminolevulinat (MAL).

Da die aktinische Keratose in ausgedehnten Feldkanzerisierungen auftreten kann, wird die Behandlung grösserer Hautareale empfohlen, um dem Wachstum klinisch unverdächtiger (subklinischer) Läsionen vorzubeugen. Eine PDT kann die Anzahl neuer Läsionen, die Patienten mit hohem Hautkrebsrisiko entwickeln, reduzieren und damit als präventive Therapie eine Rolle spielen.

Die PDT mit Rotlicht ist mit Schmerzen an der Applikationsstelle verbunden, die zum Teil zum Abbruch der Behandlung führen. Durch Anwendung von Tageslicht statt Rotlicht werden die Schmerzen minimiert. Es entfällt zudem die Notwendigkeit für die behandelnde Praxis über eine Rotlichtlampe zu verfügen und der Aufwand für das medizinische Personal wird reduziert.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der leichten und mittelschweren aktinischen Keratose und von Feldkanzerisierungen.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit METVIX Creme zu einem FAP von Fr. 217.56 und ALACARE Pflaster 8 mg mit 4 Stück zu einem FAP von Fr. 120.00 auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz (TQV-Niveau = Fr. 198.78). Für den TQV wurden aufgrund der Angaben aus der Studie von Dirschka et al. (Br. J. Dermatol. 2012; 166: 137-146) die Kosten für 6 Läsionen verglichen.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 187.52), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Grossbritannien, Schweden und Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.13, 1 SEK = Fr. 0.1126.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|------------------------|-------------------------|---------------------|
| AMELUZ 2 g Gel 78 mg/g | Fr. 193.15 | Fr. 238.15 |