



(20409) NOXAFIL, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2017

1 Zulassung Swissmedic

NOXAFIL wurde von Swissmedic per 16. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen (wie Hefe- und Schimmelpilzinfektionen) bei Patienten ab dem Alter von 18 Jahren mit hohem Risiko für ein Auftreten derartiger Infektionen (z.B. Patienten mit längerfristiger Neutropenie oder Empfänger hämatopoetischer Stammzelltransplantate)

Behandlung folgender Pilzinfektionen bei Erwachsenen:

- *Fusariose bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B;*
- *Chromoblastomykose und Myzetom bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Itraconazol;*
- *Kokzidioidomykose bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B, Fluco-nazol oder Itraconazol.*

Therapieresistenz ist definiert als Progression der Infektion oder Ausbleiben einer Besserung nach mindestens 7 Tagen unter einer wirksamen antimykotischen Therapie in therapeutischer Dosierung.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Der Wirkstoff ist seit 2007 bereits als Suspension und seit Mai 2015 für magensaftresistente Tabletten in der SL gelistet mit ähnlicher Indikation.

Die Wirksamkeitsstudien wurden mit der oralen Suspension durchgeführt. Für das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erfolgte ein pharmakokinetisches Bridging.

Prophylaktische Anwendung (Studien mit der Suspension):

In der Phase III-Studie von Cornely O et al. (N Engl J Med., 2007) konnte bei Patienten mit Neutropenie nach intensiver Chemotherapie (für AML und MDS) Überlegenheit gegenüber den Standardazolen (Fluconazol, Itraconazol) gezeigt werden.

In der Phase III-Studie von Ullmann A et al. (N Engl J Med., 2007) wurde bei Empfängern einer hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit akuter oder chronischer Graft-versus-host-disease (GVHD) unter Behandlung mit intensiver immunsuppressiver Therapie Überlegenheit gegenüber der Therapie mit Fluconazol gezeigt.

Behandlung der invasiven Aspergillose (Studien mit der Suspension):

In der Open-Label-Studie von Walsh T et al. (Clin Infect Dis., 2007) mit externer Kontrollgruppe wurden 107 Patienten mit bestätigter invasiver Aspergillose ohne Ansprechen auf konventionelle antimykotische Therapie (Amphotericin B, Itraconazol) oder bei Unverträglichkeit mit 800 mg Posaconazol pro Tag behandelt.

Das Gesamtansprechen am Ende der Behandlung war im Posaconazol-Arm höher als in der Kontrollgruppe. Die kumulativen Überlebensraten nach 30 Tagen waren ebenfalls höher in der Posaconazol-Gruppe. Die Kaplan-Meier Überlebenskurve zeigte signifikante Unterschiede im Überleben in der Posaconazol-Gruppe versus der externen Kontrollgruppe (P=0.0003).

Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudie:

In der offenen, multizentrischen und adaptiven Dosisfindungsstudie von Maertens J et al (Antimicrob. Agents Chemother., 2014) mit 66 Patienten nach Start einer Chemotherapie aufgrund AML, MDS oder sekundäre Leukämie mit hohem Risiko für eine IFD (invasive fungal disease), wurde gezeigt, dass die Posaconazol-Infusionslösung therapeutisch wirksame Plasmaspiegel liefert. Es wurden zwei Dosierungsschemata einer Zentralvenenkatheter-Infusion mit 1x200 mg/Tag oder 1x300 mg/Tag (Tag 1 jeweils doppelte Dosierung) untersucht. Dabei erreichten 95% der Patienten, die 300 mg Posaconazol pro Tag erhielten, den für den Therapieerfolg entscheidenden Steady-State Spiegel ($C_{avg} \geq 500$ ng/ml - ≤ 2500 ng/ml) am Tag 14.

In der 2-teiligen, randomisierten, ansteigenden Einzel- und Mehrfach-Dosierungsstudie von Kersemaekers W et al. (Antimicrob. Agents Chemother., 2015) wurde die Sicherheit und Verträglichkeit der NOXAFIL-Infusionslösung untersucht. Nach einer Einzeldosis von 50 bis 300 mg Posaconazol-Infusionslösung betrug die durchschnittliche Exposition ($AUC_{0-\infty}$) zwischen 4890 - 46400 ng·h/mL und die maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) betrug zwischen 313 - 2840 ng/mL. Das Dosisproportionalitäts-Verhältnis (90% Konfidenzintervall) betrug für C_{max} 1.16 (1.02 – 1.30), für $AUC_{0-\infty}$ 1.33 (1.22 – 1.44) und für $AUC_{0-\infty}$ 1.30 (1.19 – 1.41). Dieser mehr-als-Dosis-proportionale Anstieg war vor allem im Dosisbereich unter 200 mg markant und nicht im Bereich 200-300 mg.

Die verabreichte Einzeldosis der Posaconazol-Infusionslösung als 30-minütige Infusion mit Dosierungen bis zu 300 mg war generell sicher und wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen. Alle unerwünschten Ereignisse waren mild bis moderat und im Vergleich zu den tieferen Dosierungen gab es keinen offensichtlichen Anstieg von Ereignissen unter der 250 mg und 300 mg Dosierung im Vergleich zu den tieferen Dosierungen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die pharmakokinetischen Studien ergaben, dass 300 mg des intravenösen NOXAFIL Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung einmal täglich (nach einer initialen Dosis von 2x300 mg) die optimale Dosierung für zuverlässige Posaconazol-Plasmaspiegel ist. Durch ein vergleichbares Dosierungsschema ist auch ein Wechsel auf die oralen magensaftresistenten Tabletten, sobald dieser für die Patienten möglich ist, problemlos.

Gemäss der Arzneimittelfachinformation von NOXAFIL wird für die Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen und für die Behandlung invasiver Pilzinfektionen bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie initial 2x 300 mg und danach 1x 300 mg pro Tag angewendet. Die Therapiedauer richtet sich nach dem Schweregrad der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.

Das Konzentrat zur Herstellung der Infusionslösung (18 mg/ml) ist als eine Durchstechflasche erhältlich. Eine Durchstechflasche deckt unabhängig von Gewicht die tägliche Dosis von Posaconazol. Die Therapiedauer bei Verwendung der intravenösen Lösung ist grundsätzlich variabel und richtet sich nach dem Schweregrad der Grunderkrankung, der Erholung von einer Immunsuppression und dem klinischen Ansprechen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung NOXAFIL ist bei Patienten geeignet, die aufgrund ihrer Grunderkrankung ein hohes Risiko haben, eine invasive Pilzinfektion zu entwickeln und

gleichzeitig keine orale Formulierung zu sich nehmen können. Dazu gehören Transplantationsempfänger, deren klinischer Gesamtzustand eine intensivmedizinische Versorgung beansprucht. Ebenso betroffen sind Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neutropenie, bei denen vorübergehend gastrointestinale Probleme auftreten können. Durch diese Form kann sichergestellt werden, dass bei diesen Patienten die Posaconazol Plasmakonzentration in dem avisierten Konzentrationsbereich gehalten wird.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

"Die Prophylaxe bei Hochrisikopatienten (siehe 1a und 1b) darf nur von qualifizierten Zentren verordnet werden.

1a. Zur Prophylaxe von invasiven Mykosen (insbesondere Aspergillose) bei neutropenischen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder myelodysplastischem Syndrom, die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten.

1b. Zur Prophylaxe von invasiven Mykosen (insbesondere Aspergillose) bei Patienten mit Graft versus Host Disease (Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion).

2. Fusariose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B bzw. bei Unverträglichkeit von Amphotericin B (2nd line).

3. Chromoblastomykose und Myzetom bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Itraconazol bzw. bei Unverträglichkeit von Itraconazol (2nd line).

4. Kokzidioidomykose bei Patienten, deren Erkrankung therapieresistent ist gegenüber Amphotericin B, Itraconazol oder Fluconazol bzw. bei Unverträglichkeit dieser Arzneimittel (2nd line)."
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit AMBISOME, VFEND (Preis vor Patentablauf) und NOXAFIL magensaftresistente Tabletten auf der Grundlage der Kurkosten (14 d) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz

	Dosierung gemäss FI	FAP	TTK	Kurkosten (14 Tage)
AMBISOME	1-6 mg/kg (KG)=φ3.5 mg/kg (KG). KG=72 kg	Fr. 218.67 (50 mg)	Fr. 1'102.0968	Fr. 15'429.3552
NOXAFIL magensaftresistente Tabletten	Erster Tag: 600 mg, danach 300 mg/d	Fr. 989.28 (100 mg à 28 Stück)	Erster Tag: Fr. 247.32 Folgetage: Fr. 123.66	Fr. 1'854.9
VFEND	Anfangsdosis (innerhalb der ersten 24h): 6 mg/kg KG alle 12 h. Erhaltungsdosis (nach den ersten 24 h): 4 mg/kg KG alle 12 h	Fr. 166.18 (200 mg: Preis hat sich seit Patentablauf nicht geändert)	Erster Tag: Fr. 717.8976 (864 mg) Folgetage: Fr. 478.5984 (576 mg)	Fr. 6'939.6768
TQV				Fr. 8'074.644
NOXAFIL IV	Erster Tag: 600 mg, danach 300 mg/d		Erster Tag: Fr. 1'076.6187 Folgetage: Fr. 538.3093	Fr. 8'074.644

- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. Oktober 2017, Preisen aus allen 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1452/DKK und Fr. 0.1124/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgrösse	Fr. 457.40

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem Preis von

	FAP	PP
1 Durchstechflasche, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg	Fr. 497.855	Fr. 587.95