



(20428), AMELUZ, Louis Widmer SA Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. April 2016

1 Zulassung Swissmedic

AMELUZ wurde von Swissmedic per 26. November 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

Behandlung aktinischer Keratosen leichter bis mittelschwerer Intensität im Gesicht und auf der Kopfhaut (Grad 1 bis 2 nach Olsen).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

AMELUZ Gel enthält 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und ist indiziert für die photodynamische Therapie (PDT) von Erwachsenen mit leichten bis mittelschweren Läsionen aktinischer Keratose (AK) im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut. Mit dem Wirkstoff 5-ALA ist seit 2014 bereits das Arzneimittel ALACARE in Form eines Pflasters in der SL gelistet. ALACARE ist nur für die leichte AK indiziert. Ebenfalls im Rahmen von photodynamischen Behandlungen wird METVIX (Methyl-5-ALA) angewendet. Es handelt sich dabei um einen Methyl-Ester der Aminolävulinsäure.

Dem BAG wurde eine Phase IIb-Studie (Dosisfindungsstudie) sowie zwei Phase III-Studien eingereicht.

Studie 1 – ALA-AK-CT001 – Clinical Study Report – final report 2008 – A randomized placebo-controlled clinical trial of topical photodynamic therapy (PDT) with a nanoemulsion formulation of 5-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of actinic keratosis (AK)

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie.

Studie 2 – Dirschka et al.; Br. J. Dermatol. 2012; 166, pp137–146

Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multi-centre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo

Es handelt sich um eine randomisierte, beobachterverblindete, multinationale, Komparator- und Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen (3:3:1) Studie.

Die Patienten erhielten eine der folgenden Behandlungen: 10% 5-ALA Hydrochlorid (= AMELUZ), METVIX (Creme mit 16% Methylaminolävulinsäure) oder Placebo.

Die Heilung der AK-Läsionen wurde 12 Wochen nach der ersten PDT beurteilt. Alle Läsionen, die nicht vollständig abgeheilt waren, wurden mit einer zweiten PDT behandelt. 59.8% der Patienten erhielten eine 2. Behandlung.

Es wurden 600 Patienten mit 4-8 leichten bis moderaten Läsionen in die Studie eingeschlossen.

Im primären Endpunkt wurde die **vollständige Heilung aller Läsionen der Patienten 12 Wochen nach der letzten PDT** untersucht.

Unter AMELUZ gab es mehr vollständige Heilungen (78.2%) als unter Metvix (64.2%) und Placebo (17.1%). AMELUZ war gegenüber Placebo signifikant überlegen ($p < 0.0001$) und nicht-unterlegen gegenüber METVIX.

Nach der ersten PDT wurde eine vollständige Heilung erreicht in 48.4% (AMELUZ), 37.0% (METVIX) bzw. 3.9% (Placebo) der Patienten. Die Differenz zu Placebo war für beide aktiven Arme statistisch signifikant.

Die **Rate der vollständig geheilten Läsionen 12 Wochen nach der letzten PDT** (sekundärer Endpunkt) war folgendermassen:

Unter AMELUZ waren 90.4% der Läsionen geheilt, unter METVIX 83.2% und unter Placebo 37.1%. Die Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch signifikant.

Studie 3 –Szeimies et al.; Br. J. Dermatol. 2010; 163, pp386–394

Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, interindividuelle, 2-armige, multizentrische Studie mit AMELUZ und Placebo mit einem Verum/Placebo-Verhältnis von 2:1.

Jeder Patient (N=122, 4-8 milde bis moderate Läsionen) wurde einmal oder zweimal entweder mit AMELUZ oder mit Placebo behandelt. 12 Wochen nach der ersten PDT wurde die Heilung der AK-Läsionen beurteilt. Alle Läsionen, bei denen die Heilung nicht vollständig war, wurden mit einer zweiten PDT behandelt.

Eine **vollständige Heilung aller AK-Läsionen 12 Wochen nach der letzten PDT** wurde unter AMELUZ in 64% und unter Placebo in 11% ($p < 0.0001$; nach Protokoll) der Patienten erreicht.

Die **Rate der vollständig geheilten Läsionen 12 Wochen nach der letzten PDT** war unter AMELUZ 81% vs. 22% unter Placebo (nach Protokoll).

Bei der photodynamischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit AK zeigte AMELUZ Überlegenheit gegenüber Placebo und Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Komparator METVIX. Teilweise weisen die Daten auf eine Überlegenheit von AMELUZ gegenüber METVIX hin. In der aktiv kontrollierten Studie 2 waren in der Metvix-Gruppe allerdings etwas mehr Patienten mit schwereren Läsionen eingeschlossen.

Es existiert zudem eine **Langzeitstudie** von Dirschka et al. (British Journal of Dermatology, 2013; 168, pp825–836) welche das Wiederauftreten von Läsionen bei Patienten aus Studie 2 und 3 untersuchte nach 6 und 12 Monaten. Die Rate war ähnlich für AMELUZ und METVIX, mit einer Tendenz von tieferen Rückkehraten für AMELUZ. Der Prozentsatz der Patienten, welche nach 12 Monaten noch ohne wiederaufgetretene Läsionen war: 47% (AMELUZ), 36% (METVIX).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

Gemäss Dirschka et al. (2012) waren die aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Regel konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von ALA und dem Wirkstoff von Methyl-ALA. Die Gesamt-UAW-Rate war vergleichbar unter AMELUZ (96.4%) und METVIX (98.0%) und tiefer in der Placebo-Gruppe (72.4%). Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Medikation traten am häufigsten an der Applikationsstelle auf (d.h. Irritationen, Erythem und Schmerzen an der Applikationsstelle). Inzidenz und Schweregrad der UAW stieg bei einer Behandlung mit engem Lichtspektrum, sank jedoch bei wiederholt behandelten Patienten. Insgesamt war die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse niedrig und keines dieser Ereignisse stand im Zusammenhang mit der Medikation.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Gemäss der Arzneimittelfachinformation soll das Gel bei Erwachsenen die Läsionen und ca. 5 mm des umgebenden Areals mit einem Film von etwa 1 mm Dicke bedecken. Der Inhalt von einer Tube (2g) reicht somit total für ca. 20cm² (= 2000 mm²) Hautfläche. Die für die Behandlung benötigte Menge Gel ist abhängig von der Grösse der Läsionen. In der Studie von Dirschka et al. wurden im Durchschnitt 6 Läsionen pro Patient behandelt mit einer Gesamtfläche von ca. 500 mm². Zugelassen ist AMELUZ für eine Behandlung von 4 bis 8 Läsionen. Das Gel sollte etwa 10 Minuten trocknen, bevor ein lichtundurchlässiger Okklusivverband für 3 Stunden auf die Behandlungsstelle aufgebracht wird. Nach Entfernung von Verband und Gel wird die Behandlungsfläche mit einer Rotlichtquelle beleuchtet.

Aktinische Keratosen sollten drei Monate nach der Behandlung nachuntersucht werden. Nicht oder teilweise ansprechende Läsionen sollten in einer zweiten Sitzung erneut behandelt werden.

Da die Tuben nach Anbruch 12 Wochen haltbar sind, ist es somit möglich, für eine allfällige zweite Behandlung die Restmenge zu verwerten.

Medizinischer Bedarf:

Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten der AK. Dazu gehören unter anderem Kürettage, Kryotherapie und die Behandlung mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Diclofenac, Imiquimod oder die PDT. Neben den Arzneimitteln METVIX und ALACARE, ist AMELUZ das dritte Präparat das im Rahmen einer PDT angewendet wird und stellt somit eine zusätzliche Alternative dar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:

"Zur Behandlung der leichten aktinischen Keratose mit photodynamischer Therapie"

- Aufgrund des Preisvergleiches mit METVIX und ALACARE auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Für den TQV wurden aufgrund der Angaben aus der Studie von Dirschka et al. die Kosten für 6 Läsionen verglichen.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Aufgrund der Gewichtung des durchschnittlichen Preises der Referenzländer zu zwei Dritteln und des Preises, der sich aus dem Vergleich mit anderen Arzneimitteln ergibt, zu einem Drittel.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
2 g Gel 78 mg/g	Fr. 220.54	Fr. 269.60