



(20696) BESPONSA, Pfizer AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1.2.2018

1 Zulassung Swissmedic

BESPONSA wurde von Swissmedic per 10. Juli 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

Besponsa wird eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD22-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzellen-ALL (akute lymphoblastische Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzellen-ALL sollten Therapieversagen bei einer Vorbehandlung mit mindestens einem Tyrosin Kinase Inhibitor (TKI) gezeigt haben.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – INO-VATE ALL: Kantarjian HM et al. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53

Den primären Endpunkt CR/CRi (komplette Remission inklusive komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration) erreichten signifikant mehr Patienten im Inotuzumab Ozogamcin (IO)-Arm als im Kontrollarm (80.7% vs. 29.4%; $p < 0.001$). Die Remissionsrate CR/CRi war in allen Subgruppen, ausser in den Subgruppen Philadelphia Chromosom positiv ($n=14/13\%$ IO-Arm, $n=18/17\%$ Kontrollarm; $p=0.08$) und t(4,11)-positiv Status ($n=3$ IO-Arm, $n=6$ Kontrollarm; $p=1.00$) signifikant höher unter Inotuzumab Ozogamcin. In beiden Behandlungsarmen erzielten die meisten Patienten bereits nach dem 1. Zyklus eine CR/CRi (73% im IO-Arm und 91% im Kontrollarm). In den Zyklen 4-6 wurde in keinem der Behandlungsarme eine Remission verzeichnet.

Das mediane Gesamtüberleben und die 2-Jahresüberlebensrate betragen im IO-Arm 7.7 Monate vs. 6.7 Monate im Kontrollarm (HR 0.77; 97.5% KI 0.58-1.03; $p=0.04$) resp. 23% vs. 10%. Ein signifikant längeres Gesamtüberleben mit einem vordefinierten Signifikanzniveau von $p=0.0208$ wurde nicht erreicht.

Das progressionsfreie Überleben betrug unter Inotuzumab Ozogamicin 5.0 Monate vs. 1.8 Monate (HR 0.45; 97.5% KI 0.34-0.61; $p < 0.001$). Die mediane Dauer der Remission betrug 4.6 Monate und war signifikant länger als im Kontrollarm mit 3.1 Monaten (HR 0.55; 95% KI 0.31-0.96; $p=0.03$). Unter Besponsa konnten sich signifikant mehr Patienten einer Stammzelltransplantation unterziehen (41% vs. 11%; $p < 0.001$). Weitere Daten zeigen auf, dass Patienten im IO-Arm, die eine komplette Remission erreichten und eine Stammzelltransplantation erhielten, eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten von 40.5% und ein Gesamtüberleben von 13.4 Monaten erreichten. Patienten im IO-Arm, die eine komplette Remission erreichten, aber keine Stammzelltransplantation erhielten, hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten von 8.7% und ein Gesamtüberleben von 7.2 Monaten erreicht.

Studie 2 - INO-VATE ALL: Kantarjian HM et al. American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Posterpräsentation 2016

Evaluation der Lebensqualität unter der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin mittels der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D. Die Patienten berichteten über eine statistisch signifikante Verbesserung der funktionsbezogenen und sozialen Lebensqualität ($p < 0.01$). Unter Besponsa wurden numerisch bessere Werte bezüglich Gesundheitszustand/ Lebensqualität gemessen.

Sicherheit/Verträglichkeit der INO-VATE ALL-Studie

Die in beiden Gruppen ($n=164$ IO-Arm, $n=143$ Kontrollarm) am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Zytopenien. Die Rate von Grad ≥ 3 Thrombozytopenie resp. von Grad ≥ 3 febrile Neutropenie war im IO-Arm 37% vs. 59% im Kontrollarm resp. 24% vs. 49%. Die febrile Neutropenie war in beiden Behandlungsarmen die am häufigsten auftretende schwerwiegende UAW. Weniger Patienten im IO-Arm benötigten eine Thrombozytentransfusion (64% vs. 95%). In beiden Gruppen traten schwerwiegende UAW gleich häufig auf (48% vs. 46%). Nicht hämatologische UAW waren Übelkeit (32% vs. 47%), Kopfschmerz (28% vs. 28%), Fieber (27% vs. 43%), Durchfall (18% vs. 40%). Im IO-Arm verstarben 4 Patienten und im Kontrollarm 1 Patient aufgrund von Grad 5 UAW. Leberbezogene UAWs traten im IO-Arm häufiger auf: Erhöhung ASAT (20% vs. 10%), ALAT (14% vs. 11%), Hyperbilirubinämie (15% vs. 10%), venookklusive Lebererkrankung (11% vs. 1%). Fünf Patienten im IO-Arm entwickelten eine venookklusive Lebererkrankung (VOD) während der Behandlung und 10 Patienten entwickelten VOD nach anschließender Stammzelltransplantation. Unter Chemotherapie entwickelte ein Patient VOD nach der Transplantation. Es gab keine Fälle von VOD während der Behandlung mit Chemotherapie. Da das Risiko für das Auftreten von venookklusiven Lebererkrankungen unter Besponsa erhöht ist, ist eine Überwachung der Leberwerte angezeigt (Swissmedic Fachinformation *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

BESPONSA steht als Durchstechflasche zu 1mg zur Verfügung. Für Patienten, bei denen eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) folgt, umfasst der empfohlene Behandlungszeitraum mit Besponsa 2 Zyklen. Ein dritter Zyklus sollte für Patienten in Betracht gezogen werden, welche nach zwei Zyklen keine komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRi) mit minimaler Resterkrankungs- (MRD) Negativität erreicht haben. Bei Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Patienten, welche nach 3 Zyklen Besponsa nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen jedoch ein CR/CRi aufweisen, können von weiteren Zyklen (maximal 6 Zyklen) profitieren.

Medizinischer Bedarf

Die rezidivierende oder refraktäre B-ALL (r/r) hat eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von 3-6 Monaten und einem 5-Jahresüberleben von 3%. Die Behandlung der r/r ALL basiert auf einer Chemotherapie. Das Ziel der Behandlung in diesem Krankheitsstadium ist das Erreichen einer kompletten Remission, welche die Voraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation ist. Die Stammzelltransplantation ist die einzige Therapie mit Heilungschance.

Es existieren festgelegte Chemotherapie (Tx)-Elemente: Induktion, Reinduktion, Konsolidation, Erhaltung sowie ZNS-Prophylaxe (und -Tx). Die Wahl der Chemotherapie erfolgt risikoadaptiert nach klinischen, hämatologischen und zyto- bzw. molekulargenetischen Kriterien und minimaler Resterkrankung (MRD). Die NCCN-Leitlinien 2016 empfehlen bei rezidivierender oder refraktärer ALL den Einschluss in eine klinische Studie, allogene Stammzelltransplantation oder eine Chemotherapie.

- HyperCVAD (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason)
- HIDAC (hochdosiertes Cytarabin)
- FLAG (Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) \pm Idarubicin
- Regimes mit Clofarabine (in der Schweiz nicht zugelassen)
- Regimes mit Alkylantien
- Vincristine liposomale Injektion ((in der Schweiz nicht zugelassen)

- **BLINCYTO**

In Europa werden hauptsächlich FLAG-Ida als Standardtherapie und Clofarabine-basierte Regimes eingesetzt (ESMO 2016). UpToDate empfiehlt für Patienten mit r/r Ph⁻ B-ALL die Therapie mit BLINCYTO oder BESPONSA vor einer Cytarabin-haltigen Kombination. Die zytotoxische Chemotherapie gilt als akzeptable Alternative. Aufgrund der begrenzten klinischen Datenlage bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL findet sich kein Therapieschema, welches als Standard angewendet wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
BESPONSA wird nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD22-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzellen-ALL (akute lymphoblastische Leukämie) eingesetzt. Erwachsene Patienten mit Philadelphia Chromosom positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzellen-ALL sollten Therapieversagen bei einer Vorbehandlung mit mindestens einem Tyrosin Kinase Inhibitor (TKI) gezeigt haben. Eine Behandlung mit BESPONSA soll an spezialisierten hämatologischen Zentren erfolgen, welche die Infrastruktur, die Fachkenntnisse und die Erfahrung im Management von ALL-Patienten aufweisen.
BESPONSA kann bei Patienten, bei denen keine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) folgt, für maximal 6 Zyklen eingesetzt werden, wird jedoch für maximal 3 Zyklen vergütet. Patienten, bei denen eine HSCT folgt, können während 2 Zyklen behandelt werden. Ein dritter Zyklus kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die nach zwei Zyklen keine komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRI) mit minimaler Resterkrankungs- (MRD) Negativität erreicht haben.
Muss BESPONSA für mehr als 3 Zyklen eingesetzt werden, vergütet die Pfizer AG im Rahmen einer Behandlung mit BESPONSA nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, ab dem 4. Zyklus resp. ab der 11. Packung BESPONSA den Fabrikabgabepreis an den Krankenversicherer zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen.
- Aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit BLINCYTO auf der Grundlage der medianen Anzahl Zyklen aus den jeweiligen Zulassungsstudien TOWER-Studie N Engl J Med 2017 (1.9 Zyklen) resp. INO-VATE ALL Studie N Engl J Med. 2016 (3 Zyklen). Es ergibt sich ein TQV-Niveau von Fr. 12'157.27
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 11'586.81), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Finnland und Österreich.
- Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche, 1mg	Fr. 11'872.04	Fr. 12'414.85

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2021.