



(20696) BESPONSA, Pfizer AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2021

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:

Wirkmechanismus

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK), das gegen CD22 gerichtet ist. Bei Inotuzumab handelt es sich um einen humanisierten IgG4 Antikörper, der spezifisch an menschliches CD22 bindet. Der mit dem Antikörper über einen Linker kovalent gebundene Wirkstoff, Calicheamicin-N-acetyl-gamma-dimethylhydrazid, ist ein zytotoxisches halbsynthetisches natürliches Produkt. Die Antitumorwirkung von Inotuzumab Ozogamicin basiert gemäss nicht klinischen Daten auf die Bindung des AWK an CD22-exprimierende Tumorzellen, gefolgt von der Internalisierung des AWK-CD22-Komplexes und die intrazelluläre Freisetzung von Calicheamicin-N-acetyl-gamma-dimethylhydrazid durch die hydrolytische Spaltung des Linkers. Die Aktivierung von Calicheamicin-N-acetyl-gamma-dimethylhydrazid induziert Doppelstrangbrüche in der DNA, dies bewirkt einen Zellzyklusarrest und induziert den apoptotischen Zelltod.

Besponsa wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD22-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläuferzellen-ALL (akute lymphoblastische Leukämie) eingesetzt. Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) bei Erwachsenen ist eine seltene, akute und oft tödliche Erkrankung. Die rezidivierende oder refraktäre ALL (r/r ALL) kann nur durch eine Stammzelltransplantation (HCST) geheilt werden. Die Voraussetzung für eine HCST ist das Erreichen einer kompletten Remission.

Bisherige Therapien

Bisherige Therapien bestanden aus konventionellen Chemotherapien. Neben BESPONSA ist auch BLINCYTO zugelassen als zielgerichtete Therapie einer r/r-B-Zell-ALL.

Studie 1

INO-VATE ALL: Kantarjian H M et al. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53.

Design: Offene, randomisierte, multizenter Phase 3 Studie mit 326 Patienten

Intervention: Einschlusskriterien: rezidivierende oder refraktäre (25% Blastenzellen im Knochenmark), CD22-positiv B-Vorläuferzellen akute lymphoblastische Leukämie (ALL), Philadelphia Chromosom positiv oder negativ, geplant für eine erste oder zweite Salvagebehandlung.

Die Stratifizierung erfolgte nach Dauer der ersten Remission (<12 Monate vs. ≥12 Monate), Anzahl Salvagebehandlungen und Alter (<55 Jahre vs. ≥55 Jahre).

Zwischen August 2012 und Januar 2015 wurden insgesamt 326 Patienten mit r/r B-ALL randomisiert (164 Patienten in den Inotuzumab Ozogamicin (IO)-Arm und 162 Patienten in die Standardtherapiegruppe). Patienten, die eine komplette Remission erreichten, konnten sich einer HCST unterziehen.

Patienten des Inotuzumab ozogamicinum (IO)-Arms (n=164) erhielten folgende Dosierung:

Zyklus 1: 0.8 mg/m² am Tag 1, 0.5 mg/m² am Tag 8 und 15, dies entspricht einer Gesamtdosis

Besponsa von 1.8 mg/m² pro Zyklus. Zyklus 1 dauerte 21 Tage und die darauffolgenden Zyklen dauerten 28 Tage. Sobald ein Patient eine CR oder CRI erreichte, wurde die Dosis am Tag 1 des Zyklus auf 0.5 mg/m² reduziert. Als Kontrollarm (n=162) wurden entsprechend der Wahl des Prüfarztes folgende Chemotherapien eingesetzt: FLAG: Cytarabin und Fludarabin (n=102); MXN/Ara-C: Mitoxantron, Cytarabin (n=38); HiDAC: Cytarabin (n=17).

Im IO-Arm wurden im Vergleich zum Kontrollarm folgende Dosisreduktionen (12% vs. 3%), Dosisunterbrüche (3% vs. 15%), Therapieabbrüche aufgrund kompletter Remission (35% vs. 15%) und Therapieabbrüche aufgrund Therapieresistenz (10% vs. 40%) beobachtet. Zum Zeitpunkt des Data cutoff waren im Prüfarm noch 39 und im Kontrollarm 15 Patienten in der Studie eingeschlossen.

Die **primären Endpunkte** waren komplette Remission inklusive komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CR/ CRI) und das Gesamtüberleben.

Remissionsrate:

	IO-Arm (n=109)	Kontrollarm (n=109; n= 96*)	p-Wert
Komplette Remission (CR)	35.8%	17.4%	0.002
komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CRI)	45%	11.9%	<0.001
CR/ CRI	80.7%	29.4%; 33.3%	<0.001 <0.001

*13 Patienten aus der Kontrollgruppe lehnten einen Therapiestart ab. In Rot sind die Zahlen ohne diese Patienten dargestellt.

Die mediane Anzahl verabreichter Zyklen im IO-Arm betrug 3 und im Kontrollarm 1. Die Remissionsrate CR/ CRI war in den meisten Subgruppen (vorherige Stammzelltransplantation, Karyotyp, CD22-Expression, Blastenzellen im Knochenmark, periphere Blastenzellen) signifikant höher im IO-Arm als im Vergleichsarm. 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) wurde keine verbesserte Remissionsrate unter Inotuzumab Ozogamicin beobachtet. 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 keine Remission verzeichnet.

Gesamtüberleben (n=164 im IO-Arm, n=162 im Kontrollarm): Das mediane Gesamtüberleben und die 2-Jahresüberlebensrate betragen im IO-Arm 7.7 Monate vs. 6.7 Monate im Kontrollarm (Hazard Ratio (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.

Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, Remissionsdauer, progressionsfreies Überleben, Stammzelltransplantationsrate und Anzahl Patienten, die eine CR/CRI aufwiesen, mit minimaler Resterkrankung (MRD).

Das progressionsfreie Überleben betrug unter IO 5.0 Monate vs. 1.8 Monate unter Standardtherapie (HR 0.45; 97.5% KI 0.34-0.61; p<0.001). Die mediane Dauer der Remission betrug unter IO 4.6 Monate und war länger als im Kontrollarm mit 3.1 Monaten HR 0.55; 95% KI 0.31-0.96; p=0.03). Signifikant mehr Patienten im IO-Arm verglichen zum Kontrollarm konnten sich nach der Therapie einer Stammzelltransplantation unterziehen (41% vs. 11%; p<0.001). Von den Patienten mit kompletter Remission (CR/CRI) lag im IO-Arm ein höherer Prozentsatz unter der Grenze der minimalen Resterkrankung (MRD) als im Kontrollarm (78.4% vs. 28.1%; p<0.0001).

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 20\%$) waren Thrombozytopenie (45%), Neutropenie (48%), Nausea (32%), Anämie (30%), Leukopenie (27%), Fatigue (22%), Fieber (27%), Kopfschmerz (28%), febrile Neutropenie (27%), AST erhöht (20%).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit Grad 3 oder höher ($\geq 20\%$) waren febrile Neutropenie (24%), Thrombozytenpenie (37%), Neutropenia (46%) und Leukopenia (25%).

Studie 2

Kantarjian HM et al. Inotuzumab Ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer 2019; 0: 1-14.

Design: Offene, randomisierte, multizenter Phase 3 Studie mit 326 Patienten.

Intervention: Nach der ersten Analysen der INO-VATE Studie, wurde diese bis 2 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten fortgesetzt. Die Studie wurde somit im Januar 2017 abgeschlossen. Zwischen August 2012 und Januar 2015 wurden insgesamt 326 Patienten mit r/r B-ALL randomisiert (164 Patienten in den Inotuzumab Ozogamicin (IO)-Arm und 162 Patienten in die Standardtherapiegruppe). Details zur Intervention siehe **Studie 1**. Alle Patienten in der mITT Population erhielten 1 oder mehrere Zyklen der entsprechenden Therapie. Insgesamt haben 41 Patienten die Studie abgeschlossen (siehe Abbildung oben). Die häufigste Ursache für einen Abbruch der Studie war der Tod des Patienten; dies gilt für beide Therapiearme. 18 Patienten wurden zensiert, weil kein Follow-up bezüglich des Überlebens gemacht wurde. Die mediane Follow-up-Zeit der Patienten, die die Studie abschlossen oder die zensiert wurden (n=18) war 29.6 Monate. In der Safety-population war die mediane Behandlungszeit 8.9 Wochen für den IO-Arm und 0.9 Wochen für den Standardtherapie-Arm.

ITT: intended to treat population

mITT: modified intended to treat population

Completed Study: Bedeutet, dass es ein Follow-up von 5 Jahren ab dem Zeitpunkt der individuellen Randomisierung oder 2 Jahre ab der Randomisierung des letzten Patienten gab, je nachdem welches Datum früher erreicht wurde.

Die **primären Endpunkte** waren komplette Remission inklusive komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration (CR/ CRi) und das Gesamtüberleben.

Remissionsrate in der mITT:

	IO-Arm (n=164)	Kontrollarm (n=143)	1-sided p-Wert
CR/ CRi	73.8%	30.9%	< 0.0001
CR	33.5%	16.1%	= 0.002
CRi	40.3%	14.8%	< 0.001

Gesamtüberleben (n=164 im IO-Arm, n=143 im Kontrollarm): Das mediane Gesamtüberleben betrug im IO-Arm 7.7 Monate vs. 6.2 Monate im Kontrollarm (HR 0.75; 97.5% KI 0.57-0.99; one-sided p=0.0105). Die 2-Jahresüberlebensrate betrug 22.8% vs. 10%. Eine explorative post-hoc Analyse errechnete eine 3-Jahresüberlebensrate von 20.3% im IO-Arm vs. 6.5% im Standardtherapiearm. Das Gesamtüberleben war in gewissen Subgruppen (CD22-Expression ($\geq 90\%$), $\geq 50\%$ Blastenzellen im Knochenmark und keine periphere Blastenzellen) höher im IO-Arm als im Vergleichsarm. In den Subgruppen vorherige Stammzelltransplantation und $< 50\%$ Blastenzellen im Knochenmark wurde kein verbessertes Gesamtüberleben unter Inotuzumab Ozogamicin beobachtet. In der Subgruppe Philadelphia Chromosom positiv war kein Unterschied zwischen dem IO-Arm und dem Kontrollarm zu beobachten.

Als entscheidende Faktoren für das Gesamtüberleben unter IO-Anwendung zeigen sich der MRD-Status, der Ausgangswert der Thrombozytenzahl, die Dauer der ersten Remission, das Erreichen einer CR/CRi sowie das Nachfolgen einer Stammzelltransplantation.

Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit, Remissionsdauer, progressionsfreies Überleben, Stammzelltransplantationsrate und Anzahl Patienten, die eine CR/CRi aufwiesen, mit minimaler Resterkrankung (MRD).

Das **progressionsfreie Überleben (PFS)** betrug unter Inotuzumab Ozogamicin 5.0 Monate vs. 1.7 Monate im Kontrollarm (HR 0.45; 97.5% KI 0.34-0.60; 1-sided $p < 0.0001$).

Unter den Patienten mit kompletter Remission (CR/CRi), betrug die mediane **Remissionsdauer** unter IO 5.4 Monate und war signifikant länger als im Kontrollarm mit 4.2 Monaten (HR 0.62; 95% KI 0.42-0.91; 1-sided $p = 0.0071$). Von den Patienten mit kompletter Remission lag im IO-Arm ein höherer Prozentsatz unter der Grenze einer minimalen Resterkrankung (MRD) als im Kontrollarm (MRD, 0.01% Myeloblasten): 76% vs. 38%. Mehr Patienten im IO-Arm konnten sich nach Erreichen der kompletten Remission CR/CRi (ohne Start einer Follow-up-Therapie) einer **Stammzelltransplantation (HCST)** unterziehen (48.2% vs. 22.2%; 1-sided $p < 0.0001$). Unter den Patienten, die sich einer follow-up HCST unterzogen, starben im IO-Arm 53 von 79 (67.1%) und 25 von 36 (69.4%) im Kontrollarm.

Todesursachen nach HCST: Bei 37.7% in der IO-Gruppe und 68% in der Kontrollgruppe waren Krankheitsprogression oder ein Rückfall die Todesursache. In der IO-Gruppe starben 11.3% an den Folgen der Toxizität der IO-Behandlung (in 5 Fällen wegen einer veno-okklusiven Lebererkrankung (VOD) und in einem Fall durch Multiorganversagen zusammen mit VOD/SOS (Sinusoidales Okklusionssyndrom)). Weitere Todesursachen in der IO-Gruppe waren: Infektionen, Atemwegserkrankungen, Toxizität der ALL-Behandlung (nicht Studienbehandlung), Herzerkrankungen und Graft versus Host Disease (GvHD).

Sicherheit (Analysen der safety-Population)

Im IO-Arm kam es häufiger zu einer Dosisreduktion wegen UAW (3.0% vs. 2.1% beim Kontrollarm), vorübergehender Unterbrechung der Behandlung wegen UAW (43.9% vs. 11.9%) und Therapieabbrüchen wegen UAW (18.9% vs. 7.7%).

In der IO-Gruppe wurde bei 51.8% und in der Kontrollgruppe bei 50.3% der Patienten eine schwerwiegende UAW gemeldet, wobei die häufigsten all-grade und Grad 3 und höher UAWs hämatologische UAWs waren. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit Grad 3 oder höher ($\geq 20\%$) waren Neutropenie (47%), Thrombozytenpenie (41%), Leukopenie (27%), Anämie (22.6%) und febrile Neutropenie (27%). Im Kontrollarm waren dies: Neutropenie (44%), Thrombozytenpenie (59%), febrile Neutropenie (54%) und Anämie (44%).

Hepatotoxizität

In der IO-Gruppe kam es häufiger zu Lebertoxizität als in der Kontrollgruppe (50.6% vs. 36.4%). Bei 23 von 164 Patienten (14%) in der IO-Gruppe und 3 von 143 Patienten (2.1%) in der Kontrollgruppe kam es während oder nach der Behandlung (HCST-Follow-up inbegriffen) zu einer VOD/SOS, davon passierten 18 des IO-Arms und alle des Kontrollarms nach der HCST.

Die im Folgenden benannten Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für eine VOD-Ausprägung einher und sind daher in der Fachinformation detailliert mit Warnhinweisen und Therapiemanagement-Massnahmen abgebildet: Patienten mit einer VOD-Historie oder anderen hepatologischen pathologischen Manifestationen, eine vorangehende HSCT, eine HSCT Konditionierungstherapie mit 2 alkylierenden Substanzen und ein letzter Gesamt-Bilirubinlevel \geq ULN vor der anschliessenden HSCT.

Studie 3

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-gen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D. Die Patienten berichteten über eine statistisch signifikante Verbesserung der funktionsbezogenen und sozialen Lebensqualität ($p < 0.01$). Obwohl keine Signifikanz erreicht wurde, wurden unter Besponsa bessere Werte bezüglich Gesundheitszustand/ Lebensqualität gemessen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammengefasst waren die häufigsten ($\geq 20\%$) Nebenwirkungen bei mit BESPONSA behandelten Patienten: Thrombozytopenie (51%), Neutropenie (49%), Infektion (48%), Anämie (36%), Leukopenie (35%), Müdigkeit/ Fatigue (35%), Blutung (33%), Pyrexie (32%), Übelkeit (31%), Kopfschmerzen (28%), febrile Neutropenie (26%), erhöhte Transaminasen (26%), Bauchschmerzen (23%), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (21%) und Hyperbilirubinämie (21%).

Die häufigsten ($\geq 2\%$) schwerwiegenden Nebenwirkungen bei mit BESPONSA behandelten Patienten waren Infektion (23%), febrile Neutropenie (11%), Blutung (5%), Bauchschmerzen (3%), Pyrexie (3%), VOD/ SOS (2%) und Müdigkeit/ Fatigue (2%).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen (aus der aktuellen Fachinformation vom September 2020)
Swissmedic warnt u.a. vor Folgendem:

- Hepatotoxizität, einschliesslich venöser okklusiver Leberkrankheit/Sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS)
- Myelosuppression/Zytopenien
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Tumorlyse-Syndrom

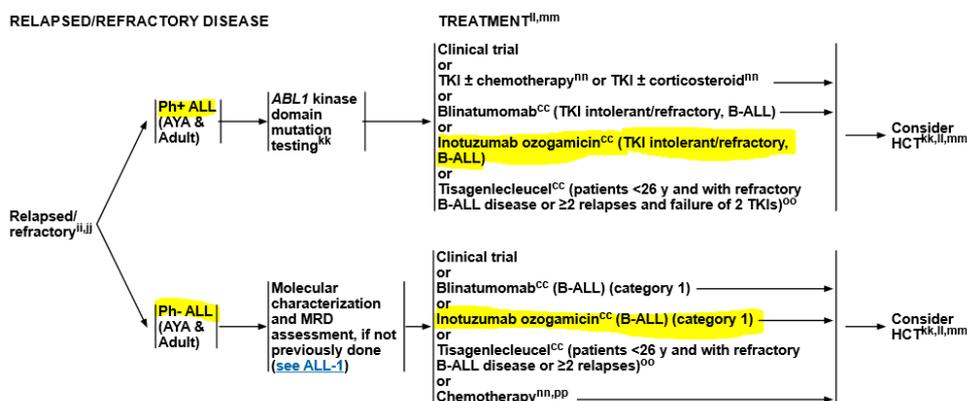
Medizinische Leitlinien

ESMO Guidelines 2016

Die ESMO Guidelines aus dem Jahr 2016 sind nicht aktuell genug und BESPONSA wird daher darin nur als «drug under investigation» erwähnt. D. Hoelzer et al.: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(Suppl 5):v68-v82.

NCCN Guidelines Version 1.2020: Acute Lymphoblastic Leukemia

In den NCCN Guidelines werden bei der Indikation r/r Ph+/-B-ALL u.a. BESPONSA, BLINCYTO (Blinatumomab) und KYMRIAH (Tisagenlecleucel) empfohlen:



Onkopedia Guidelines Juli 2020

In den Guidelines von Onkopedia werden bei der Therapie des **Rezidiv** BESPONSA und BLINCYTO (Blinatumomab) wie folgt erwähnt:

[...] In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL bringen Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien mit **Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin**.

Die klinische Entscheidung für eine der beiden Substanzen muss im Fall eines Rezidivs individuell gefällt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Rezidiventitäten und Definitionen des Ansprechens sind die Zulassungsstudien im Hinblick auf die Ansprech- und Überlebensraten nicht vergleichbar. Mit beiden Substanzen wurden mediane Überlebensraten von 7.7 Monaten erreicht und dies lässt einen weiteren Verbesserungsbedarf erkennen. Grundsätzlich wurden mit den Antikörpertherapien bessere Ergebnisse als mit der Standardtherapie erzielt und ein früher Einsatz in der ersten Rezidivtherapie bringt ebenfalls Vorteile. Die Mortalität bei nachfolgender SZT ist z. T. erheblich. Empfehlungen z.B.

zur Vermeidung von Doppel-Alkylantien nach Inotuzumabtherapie und zu generellen Standards bei der Konditionierung sollten beachtet werden. Es gibt bisher keine verwertbaren Daten zum Einsatz beider Substanzen bei extramedullären Rezidiven und auch keine Hinweise zu einer Überlegenheit der Immun- und Antikörpertherapie bei Spätrezidiven. Ebenso gibt es keine ausreichenden Daten zu Frührezidiven nach Stammzelltransplantation, weil in klinischen Studien immer ein Abstand von 3-4 Monaten eingehalten wurde. Ebenso ist die Zahl der Zyklen, die appliziert werden sollen bisher nicht klar. Bei Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhalten können, sollte eine Erhaltungstherapie - auch mit konventionellen Substanzen – erwogen werden.

Uptodate November 2020: Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adults

Salvage (rescue) therapy

Selection of therapy — Induction of a complete remission (CR) is the first step in the treatment of relapsed or refractory ALL. Remissions with most regimens typically last only a few months, so patients should proceed as soon as possible to allogeneic HCT [6]. (See 'Transplantation' below.)

Options for remission induction therapy include:

- Immunotherapeutic approaches (eg, blinatumomab, **inotuzumab ozogamicin**, chimeric antigen receptor T cell therapy) (see 'Blinatumomab' below and 'Inotuzumab ozogamicin' below and 'CAR-T' below)
- Cytarabine-based or other chemotherapy regimens (see "Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in adults")
- Participation in a therapeutic trial (see 'Clinical trials' below)

For most patients, we suggest remission induction with an immunotherapeutic approach when available, rather than chemotherapy-based approaches. These approaches require treatment in a center with access to these agents and the expertise and resources needed to manage potentially life-threatening complications (eg, cytokine release syndrome, neurologic toxicities). The immunotherapeutic approaches have not been directly compared in randomized trials.

Our preference for immunotherapeutic approaches is based on the following:

- **Blinatumomab** demonstrated superior rates of CR, overall survival (OS), and event-free survival (EFS) when compared with state-of-the-art chemotherapy regimens in a randomized, multicenter, international trial [7]. These findings are consistent with results from other trials of blinatumomab in relapsed or refractory ALL [8,9]. For some patients, access to blinatumomab, its expense, or the logistics of administration may be a barrier to its use. Some patients may benefit from chemotherapy to minimize disease burden prior to blinatumomab treatment. (See 'Blinatumomab' below.)
- **Inotuzumab ozogamicin (InO)** achieved superior CR, OS, progression-free survival (PFS), and molecular responses compared with conventional chemotherapy for relapsed/refractory ALL [10]. InO can be administered in the outpatient setting, and is better tolerated than blinatumomab. InO is only effective when the ALL blast cells express cell surface CD22 (approximately 90 percent of adult patients). (See 'Inotuzumab ozogamicin' below.)
- Chimeric antigen receptor T cell therapy achieved robust responses in early phase trials [11-13]. The US Food and Drug Administration has approved tisagenlecleucel for patients ≤25 years old with relapsed ALL who are treated at approved centers, but availability is restricted and treatment is associated with substantial, potentially life-threatening complications. (See 'CAR-T' below.)

Leukemic blasts can escape from cytolytic attack by blinatumomab or InO by downregulating cell surface expression of CD19 or CD22, respectively, and this mechanism has led to relapses and/or phenotypic change in leukemic blasts under selective pressure from the immunotherapy.

If relapse occurs more than two years after completion of initial treatment of ALL, a second remission may be attained using an induction chemotherapy regimen similar to that used in newly diagnosed ALL. (See "Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in adults" and "Induction therapy for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults", section on 'Induction therapy'.)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es gibt keine direkte Vergleichsstudie von BESPONSA vs. BLINCYTO.

Es liegen zwei indirekte Vergleichsstudien vor: Song J. et al., Matching-adjusted indirect comparison of Blinatumomab vs. Inotuzumab Ozogamicin for adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia, Adv Ther (2019) 36: 950-961 und Proskorovsky I et al., Indirect treatment comparison of Inotuzumab Ozogamicin vs. Blinatumomab for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia, Adv Ther (2019).

Die Daten der zwei Studien sind grösstenteils kontrovers und können somit nicht zur Vergleichsbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelten Patienten zeigten eine (mehr als) Verdoppelung der Remissionsrate und ein deutlich verlängertes PFS im Vergleich zur Chemotherapie auf. Das 2-Jahresgesamtüberleben war signifikant höher bei den Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden (22.8%) versus den Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden (10%). Inotuzumab Ozogamicin erhöhte gegenüber einer Standardchemotherapie den Anteil der Patienten, die die Voraussetzungen für eine Stammzelltransplantation erfüllten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Zytopenien wie Thrombozytopenie und febrile Neutropenie. Das Risiko für das Auftreten von venookklusiven Lebererkrankungen war in der IO-Gruppe erhöht, weshalb eine Überwachung der Leberwerte angezeigt ist (Swissmedic Fachinformation *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*). Die Lebensqualität verbesserte sich im Vergleich zu einer Chemotherapie.

Bezüglich des Risk Management von BESPONSA muss die ZI seit der Zulassung periodisch ein Bericht über die Sicherheit von BESPONSA an Swissmedic einreichen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

BESPONSA steht als Durchstechflasche zu 1 mg 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. Für Patienten bei denen keine HSCT folgt, können zusätzliche Zyklen bis zu einer maximalen Anzahl von 6 Zyklen verabreicht werden.

Bei Patienten, die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Tabelle Dosierung für Zyklus 1 und folgende Zyklen, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie

	Tag 1	Tag 8	Tag 15
<i>Dosierung für Zyklus 1</i>			
Dosis (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Länge des Zyklus	21 Tage		
<i>Dosierung für ^{nachfolgende} Zyklen abhängig von Therapieansprechen</i>			
<i>Patienten, die eine CR oder Cri erreicht haben</i>			
Dosis (mg/m ²)	0.5	0.5	0.5
Länge des Zyklus	28 Tage		
<i>Patienten, die keine CR oder Cri erreicht haben</i>			
Dosis (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Länge des Zyklus	28 Tage		

Eine Durchstechflasche reicht zur Behandlung von Patienten mit einer Körperoberfläche von bis zu 2 m².

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

BESPONSA wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit CD22-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). 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.

FDA

BESPONSA is a CD22-directed antibody-drug conjugate (ADC) indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Beurteilung ausländischer Institute

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Der G-BA hat am 18. Januar 2018 den Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamici (aufgrund der INOVATE-Studie) als gering bewertet:

BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. Inotuzumab Ozogamicin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

→ Ausmaß des Zusatznutzens: **gering**

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Ein Teil der Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität wurde als nicht bewertungsrelevant eingestuft und nur ergänzend dargestellt (Komplette Remissionsrate MRD, Rate an SZT) und die Ergebnisse der als bewertungsrelevant eingestuften Endpunkte wurden aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten als nicht verwertbar eingestuft (EQ-5D-VAS, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

Mortalität

*Insgesamt verstarben bis zum Abschluss der Studie am 4. Januar 2017 im Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) 79,9 % der Patienten, im Kontrollarm verstarben 84,0 % der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 7,7 Monate (95%-KI: [6,0;9,2]) im Vergleich zu 6,2 Monaten (95%-KI: [4,7;8,3]). Gemäß a priori geplanter Analyse müsste wegen der einseitigen Testung, der Aufspaltung des α auf zwei Endpunkte und der durchgeführten Interimsanalysen ein $p < 0,0104$ erreicht werden, damit ein gemäß SAP konfirmatorisches und statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird das Ergebnis als signifikant angesehen, sofern $p < 0,025$, da die Aufspaltung des α auf zwei Endpunkte und die Adjustierung für multiples Testen aufgrund der Interimsanalysen als nicht erforderlich angesehen werden. **Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden.***

HAS (Haute autorité de santé): 27.06.2018

→ Bespona bringt keine Verbesserung im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie:

Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, compte tenu :

- *de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole,*
- *d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe chimiothérapies standards,*
- *avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%),*
- *de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, événement indésirable pouvant être sévère et potentiellement fatal (13,4% versus 0,7%) avec BESPONSA versus les chimiothérapies standards,*
- *du besoin médical important,*

La Commission considère que BESPONSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards.

National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland

The NCPE recommends that inotuzumab should be considered for reimbursement if cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments. This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.

Scottish Medicines Consortium (SMC): inotuzumab ozogamicin (BESPONSA®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.

Indication under review: *as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least one tyrosine kinase inhibitor.*

SMC restriction: *in patients for whom the intent is to proceed to stem cell transplantation.*

NICE → empfiehlt BESPONSA als Option zur Behandlung der r/r-B-ALL

Technology appraisal guidance [TA541] Published date: 19 September 2018

Inotuzumab ozogamicin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsed or refractory CD22-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in adults. People with relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-positive disease should have had at least 1 tyrosine kinase inhibitor.

Inotuzumab ozogamicin is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.

Why the committee made these recommendations

Treatment for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia is usually fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor based chemotherapy (FLAG) with idarubicin. People with Philadelphia-chromosome-positive disease can have FLAG-based therapy with tyrosine kinase inhibitors or tyrosine kinase inhibitors alone. Clinical trial evidence does not show an overall survival benefit for people having inotuzumab ozogamicin compared with those having FLAG, high-dose cytarabine or cytarabine with mitoxantrone-based chemotherapy. However, more people having inotuzumab ozogamicin are able to go on to have a stem cell transplant when compared with people having the other treatments. Inotuzumab ozogamicin also meets NICE's criteria to be a life-extending treatment at the end of life.

The most plausible cost-effectiveness estimates for inotuzumab ozogamicin compared with standard care are in the range NICE considers an acceptable use of NHS resources. Therefore it can be recommended for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia.

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). Seit der Swissmediczulassung von BESPONSA und BLINCYTO im 2017, stehen für die Behandlung der r/r-B-ALL zwei Immuntherapeutika zur Verfügung. Mit der Zulassung von KYMRIA im 2018 ist zusätzlich ein CAR-T-Zelltherapeutikum zur Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie bei jüngeren Patienten bis 25-jährig auf dem Markt.

Die **NCCN-Leitlinien** 1.2020 empfehlen bei rezidivierender oder refraktärer ALL den Einschluss in eine klinische Studie, die Therapie mit BLINCYTO, BESPONSA, KYMRIA oder eine Chemotherapie gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (siehe Abbildung unter NCCN-Leitlinien im Kapitel Wirksamkeit).

UpToDate empfiehlt ebenfalls die immuntherapeutischen Therapien bei r/r B-ALL. 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(T KI) 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 1. 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.“

- ohne Auflagen:
- aufgrund des folgenden TQV für BESPONSA/ Durchstechflasche 1 mg, 1 Stk:

Der TQV wird mit BLINCYTO durchgeführt, das seit dem 25. Februar 2016 in der Schweiz in einer zu BESPONSA vergleichbaren Indikation zugelassen ist. BLINCYTO und BESPONSA sind gemäss den Empfehlungen internationaler Leitlinien und dem derzeitigen Behandlungsstandard miteinander vergleichbar. Für den TQV relevant ist primär die Hauptindikation von BLINCYTO, die rezidivierende oder refraktäre B-Vorläufer-ALL.

BLINCYTO	FAP	PP
1 Durchstfl Trockensub 38.5 µg	Fr. 2'529.11	Fr. 2'835.30

Die Berechnung des TQV basiert auf der medianen Anzahl Zyklen aus den jeweiligen Zulassungsstudien. Daraus ergibt sich ein Vergleich der Therapiekosten für 3 Zyklen BESPONSA mit 2 Zyklen BLINCYTO.

BESPONSA: Anzahl Packungen für 3 Zyklen

1 Durchstechfl. Trockensubst. à 1 mg (FAP Fr. 11'872.04)

Für den ersten Zyklus entspricht die empfohlene Gesamtdosis von BESPONSA für alle Patienten 1.8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht als 3 Teildosen an den Tagen 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) und 15 (0.5 mg/m²).

Für die darauffolgenden Zyklen liegt die empfohlene Gesamtdosis von BESPONSA für Patienten, die eine CR/CRI erreichen bei 1.5 mg/m² pro Zyklus, verabreicht als 3 Teildosen an den Tagen 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) und 15 (0.5 mg/m²). Bei Patienten die keine CR/CRI erreichten, werden 1.8 mg/m² pro Zyklus als 3 Teildosen an den Tagen 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) und 15 (0.5 mg/m²) verabreicht.

	Tag 1	Tag 8	Tag 15
Dosierung für Zyklus 1			
Dosis (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Länge des Zyklus	21 Tage		
Dosierung für nachfolgende Zyklen abhängig von Therapieansprechen			
Patienten, die eine CR oder Cri erreicht haben			
Dosis (mg/m ²)	0.5	0.5	0.5
Länge des Zyklus	28 Tage		
Patienten, die keine CR oder Cri erreicht haben			
Dosis (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Länge des Zyklus	28 Tage		

Anzahl Packungen Besponsa für 3 Zyklen (median = Limitation)

Besponsa 1 mg/ Durchstechflasche

Annahme: mit HSCT, Annahme: KOF = 1.79 m ² , Minimum = 2 Zyklen, davon 2. Zyklus unter CR/Cri.	Tag 1: mg x KOF	Tag 8: mg x KOF	Tag 15: mg x KOF	Anzahl Flaschen/ Zyklus
Zyklus 1: für alle 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4
Zyklus 2 [mit CR/CRI nach Z1], 1.5 mg/m ²	0.9	0.9	0.9	3
Zyklus 2 [ohne CR/CRI nach Z1], 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4
Zyklus 3 [mit CR/CRI nach Z2], 1.5 mg/m ²	0.9	0.9	0.9	3
Zyklus 3 [ohne CR/CRI nach Z1 resp. Z2], 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4
Minimale Anzahl Flaschen				7
Maximale Anzahl Flaschen				12

Annahme: mit HSCT, Annahme: KOF = 1.73 m ² , Minimum = 3 Zyklen, davon 2. und 3. Zyklus unter CR/Cri.	Tag 1: mg x KOF	Tag 8: mg x KOF	Tag 15: mg x KOF	Anzahl Flaschen/ Zyklus
Zyklus 1: für alle 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4

Zyklus 2 [mit CR/CRi nach Z1], 1.5 mg/m ²	0.9	0.9	0.9	3
Zyklus 2 [ohne CR/CRi nach Z1], 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4
Zyklus 3 [mit CR/CRi nach Z2], 1.5 mg/m ²	0.9	0.9	0.9	3
Zyklus 3 [ohne CR/CRi nach Z1 resp. Z2], 1.8 mg/m ²	1.43	0.9	0.9	4
Minimale Anzahl Flaschen				10
Maximale Anzahl Flaschen				12

Besponsa: durchschnittliche Anzahl Flaschen

10.25

Die Anzahl Ampullen für die Therapie mit 2 Zyklen BLINCYTO werden wie folgt berechnet:

Kosten BLINCYTO: 2 Zyklen

(1 Amp. = 3.08 ml, 2 Amp. = 6.16ml)

Annahme, dass der Patient immer Di und Fr kommt, damit das Schema immer gleichbleibt und nicht auf das Wochenende fällt.

Die Volumina werden pro Woche berechnet und entsprechend die Anzahl der Amp. auch pro Woche. Es gibt einen Verwurf, weil das Konzentrat nur 24 h haltbar ist.

Zyklus 1:

Woche 1 (Tage 1-7): 9 µg/d

3 d = 72h => 2.5 ml

4 d = 96h => 3.3 ml

Total Woche 1 (Tag 1-7): 5.8 ml => 2 Amp. (2x 3.08 ml = 6.16ml)

Woche 2 (Tage 8-14): 28 µg/d

3 d = 72h => 8 ml

4 d = 96h => 10.7 ml

Total Woche 2: 18.7 ml => 7 Amp. (7x 3.08 ml = 21.56ml)

Wochen 3 und 4 (Tage 15-28): 28 µg/d

Wie in Woche 2: auch 7 Amp./ Woche

Total Zyklus 1:

= 23. Amp.

Zyklus 2:

Tag 1-28 = 28d: 28 µg/Tag

s. oben (Wochen 2-4): Jeweils 7 Amp./ Woche = **28 Amp.**

Total 2 Zyklen: 51 Amp

Dies führt zu Therapiekosten von 2 Zyklen von CHF 128'984.61

Daraus ergibt sich ein TQV für BESPONSA in Höhe von **12'583.86** (128'984.61 /10.25).

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 6. Januar 2021, Preisen aus A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK und Fr. 0.1121/SEK.

Aus dem APV resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstfl Trockensub 1 mg	Fr. 10'416.79

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstfl Trockensub 1 mg	Fr. 11'500.33	Fr. 12'033.85