



(20597) ONCASPAR, Baxalta Schweiz AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2017

1 Zulassung Swissmedic

ONCASPAR wurde von Swissmedic per 21. Februar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

Oncaspar ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) angezeigt.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (CCG-1962) – Avramis V. et al. Blood. 2002 Mar 15;99(6):1986-94.

Randomisierte, open label Phase III Studie. Die Studie schloss 118 Kinder im Alter von 1-9 Jahren mit neu diagnostizierter standard-risk ALL ein. Die Patienten erhielten intramuskulär entweder native E. coli Asparaginase (NAT) oder Pegaspargase (PEG). Das Event Free Survival war nach 3, 5 und 7 Jahren in den Behandlungsarmen vergleichbar: 79%, 73% und 66% in der NAT-Gruppe vs. 83%, 78% und 75% in der PEG-Gruppe. Die mittlere Antikörper-Ratio vs. der negativen Kontrolle in DI-Phase 1 (Delayed Intensification) betrug 1.9 ± 0.8 in der PEG-Gruppe und 3.0 ± 0.7 in der NAT-Gruppe ($p=0.001$). In der DI-Phase 2 betrug die mittlere Antikörper-Ratio 2.1 ± 0.8 in der PEG-Gruppe und 2.1 ± 0.6 in der NAT-Gruppe (p -Wert: ns). Die Asparaginase Aktivität von über 0.03 IU/ ml war an Tag 21 während DI-Phase 1 (95% vs. 31%) und DI-Phase 2 (91% vs. 39%) in der PEG-Gruppe höher im Vergleich zu NAT (keine Angaben zu Signifikanz). Die mit PEG behandelten Patienten wiesen eine schnellere Clearance von Lymphoblasten im Knochenmark an Tag 7 ($p=0.05$) und Tag 14 ($p=0.015$) der Induktion auf. Die Häufigkeit und die Art der UAW waren in den Behandlungsarmen vergleichbar. Es traten in keiner Gruppe Todesfälle auf, welche mit Toxizität in Zusammenhang standen.

Studie 2 (DFCI 05-001) – Place A. et al. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1677-90.

Randomisierte, open-label Phase III Studie mit Patienten im Alter von 1-18 Jahren mit neu diagnostizierter standard-risk ALL. Nach einer Induktionstherapie mit Pegaspargase wurden Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten, zu intravenöser Pegaspargase (PEG-IV $n=232$, Applikation 2 Wochen) oder zu intramuskulärer E. coli Asparaginase (NAT-IM $n=231$, Applikation wöchentlich) randomisiert. Das Outcome zwischen den Behandlungsarmen war vergleichbar, mit einem 5-Jahres krankheitsfreien Überleben von 90% und 89% ($p=0.58$) und einer 5-Jahres Gesamtüberlebensrate von 96% und 94% ($p=0.30$) für PEG resp. NAT. Die Gesamthäufigkeit der UAWs unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsarmen (28% vs. 26% für PEG resp. NAT, $p=0.60$) und auch die Häufigkeit von spezifischen UAWs war vergleichbar. Allergie (12% vs. 9%, $p=0.36$), Pankreatitis (12% vs. 10%, $p=0.55$), Thrombose/ Blutungskomplikationen (7% vs. 10%, $p=0.26$), bakterielle Infektionen/ Pilzinfektionen (20% vs. 22%, $p=0.65$). Die mittlere Nadir Asparaginase Aktivität von >0.1 IU/ ml war zu jedem post-Induktionszeitpunkt höher unter PEG ($p<0.0001$). Es wurde signifikant mehr Angstgefühl rapportiert für die NAT-IM-Gruppe verglichen mit der PEG-IV-Gruppe. Die Werte bezüglich emotionaler Ausgeglichenheit, Schmerz, allgemeiner Müdigkeit und Schlaf oder Erschöpfung waren vergleichbar.

Studie 3 (CCG-1961) – Nachman J.B. et al. J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5189-94.

Randomisierte, open-label Phase III Studie mit n= 2`057 Patienten. Die Studie untersuchte in high risk ALL Kindern im Alter von 1-21 den Effekt einer Standard-Intensitäts-Therapie mit nativer Asparaginase (SI) im Vergleich zu einer erhöhten Intensitäts-Therapie mit Pegaspargase (EI). Nach einer Induktionsbehandlung mit nativer Asparaginase, wurden Patienten, die eine Remission erreicht hatten, in Rapid Early Responders (RER) und Slow Early Responders (SER) aufgeteilt. Das 5-Jahres ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben für die Altersgruppe 16-21 betrug 71.5% resp. 77.5%. Die Subgruppenanalyse (n=262) in 16-21 jährigen RER-Erwachsenen zeigte im SI-Arm resp. im EI-Arm ein 5-Jahres ereignisfreies Überleben von 66.9% vs. 81.8% (p= 0.07) und ein 5-Jahres Gesamtüberleben von 75.6% vs. 83.2% (p=0.14). SER-Erwachsene, deren Behandlung sich von derjenigen der RER-Erwachsenen unterschied, erreichten ein 5-Jahres ereignisfreies Überleben von 70.7%. Bei den Patienten im Alter von 16-22 Jahren traten häufiger Todesfälle nach Induktionsversagen, Rückfällen oder zweiten malignen Tumoren auf als bei den jüngeren Patienten (80.3% verglichen mit 60% der Patienten im Alter von 1-9 Jahren und 68.5% der Patienten im Alter von 10-15 Jahren).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Häufigkeit und die Art der UAW sind unter PEG oder NAT vergleichbar. Die längere Halbwertszeit von PEG (5-7 Tage vs. 26-30 Stunden für NAT) macht ein längeres Dosierungsintervall (14 Tage für PEG versus alle 2-3 Tage für NAT) und eine intravenöse Applikation möglich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Oncaspar wird als Durchstechflasche 5 ml Lösung, 750 IE/ ml angeboten und kann entweder durch intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion verabreicht werden.

Medizinischer Bedarf

In den späten 1980ern wurde Pegaspargase ursprünglich als Zweitlinienbehandlung verwendet, denn die native E. coli-basierte Asparaginase galt als Erstlinienbehandlung in ALL-Patienten. E. coli-basierte Asparaginase ist jedoch hochgradig immunogen und führte bei 58% der Patienten zur Produktion von Antiasparaginase-Antikörpern, was den Behandlungseffekt limitierte. Dieser Umstand führte zum Wechsel auf Pegaspargase. Oncaspar wurde bisher nach Artikel 71b KVV aus dem Ausland importiert und vergütet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Durchschnittlicher Fabrikabgabepreis der Referenzländer: Fr. 1`662.17.
- Mit Limitierung
Oncaspar ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) angezeigt.
- Ohne therapeutischen Quervergleich (TQV) mangels Therapiealternativen

- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Durchstechflasche 5 ml Lösung, 750 IE/ ml	Fr. 1`662.17	Fr. 1`884.50