



(20084) KADCYLA, Roche Pharma AG

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

1 Zulassung Swissmedic

KADCYLA wurde von Swissmedic per 2. Mai 2013 mit folgender Indikation zugelassen:

Kadcyla ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sind.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: EMILIA

Verma S et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 367.19 (2012): 1783-1791.

In die randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie wurden 991 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs, die vorher mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, eingeschlossen. Sie wurden 1:1 randomisiert. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden mit entweder 3.6 mg/kg Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) an Tag 1 in einem 21-tägigen Zyklus oder 1250 mg/d Lapatinib (Tag 1 bis 21) + 1000 mg/m² Capecitabin zweimal täglich (Tag 1 bis 14) in einem 21-tägigen Zyklus therapiert. Die Behandlung wurde bis zu Progression oder Toxizität fortgesetzt.

Die Co-primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben bewertet durch ein unabhängiges Gremium, das Gesamtüberleben und das Sicherheitsprofil.

Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch die Behandlung von T-DM1 von 6.4 auf 9.6 Monate (HR=0.650; 95% CI, 0.55, 0.77; p<0.0001). Das mediane Gesamtüberleben wurde durch die Behandlung von T-DM1 von 25.9 auf 29.9 Monate verlängert (HR=0.749; 95% CI, 0.639, 0.877; p=0.0003). Nach der 2. Interimsanalyse war ein Crossover zum T-DM1-Arm erlaubt und es wechselten 136 Patienten (27.4%) mit einer medianen Behandlungsdauer von 6.3 Monaten. Unter T-DM1 traten weniger Grad ≥ 3 (40.8% vs. 57.0%) sowie weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (15.5% vs. 18.0%) auf.

Studie 2: TH3RESA

Krop IE et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15.7 (2014): 689-699.

Trastuzumab emtansine (T-DM1) improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015.*

In die randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie wurden 602 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder wiederauftretendem oder metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Therapien (Trastuzumab oder Lapatinib) in Kombination mit einem Taxan erhalten hatten, eingeschlossen. Sie wurden 2:1 randomisiert. Die Patientinnen erhielten entweder 3.6 mg/kg Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) an Tag 1 in einem 21-tägigen Zyklus oder physician's choice. Die Behandlung wurde bis zu Progression oder Toxizität fortgesetzt.

Die Co-primären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben bewertet durch ein unabhängiges Gremium und das Gesamtüberleben.

Das mediane progressionsfreie Überleben verlängerte sich durch die Behandlung von T-DM1 von 3.3 auf 6.2 Monate (HR=0.528; 95% CI, 0.422, 0.661; p<0.0001). Das mediane Gesamtüberleben wurde durch die Behandlung von T-DM1 von 15.8 auf 22.7 Monate verlängert (HR=0.677; 95% CI, 0.54, 0.85; p=0.0007).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie EMILIA waren Diarrhöe, Nausea, Fatigue, Hand-Fuss Syndrom (PPE), Erbrechen, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Rash, Verstopfung, Erhöhung der AST, Thrombozytopenie und Epistaxis. Die kritischen Nebenwirkungen von KADCYLA im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin waren Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen und ein erhöhtes Blutungsrisiko. Der Anteil der Patienten mit schweren Diarrhoen (Grad ≥ 3) und mit schwerem Hand-Fuss Syndrom (Grad 3) war unter der Behandlung mit T-DM1 statistisch signifikant geringer im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabin.

In klinischen Studien wurde Hepatotoxizität, überwiegend in Form asymptomatischer, vorübergehender Transaminaseerhöhungen, beobachtet. Es wurden aber auch schwerwiegende hepatobiliäre Störungen, darunter noduläre regenerative Hyperplasien (NRH) der Leber und einige Fälle mit tödlichem Verlauf infolge einer medikamenteninduzierten Leberschädigung berichtet. Vor Beginn der Behandlung sowie vor jeder KADCYLA-Dosis sollten Transaminasen und Bilirubin kontrolliert werden. Es konnte kein Anstieg der systemischen DM1-Konzentration bei Patienten mit leicht oder mittelstark beeinträchtigter Leber gegenüber Patienten mit normaler Leberfunktion beobachtet werden. Die Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen.

Bei mit KADCYLA behandelten Patienten ist das Risiko der Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion erhöht. Unter KADCYLA war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bis auf <40% erniedrigt, daher stellt symptomatische Stauungsinsuffizienz ein potenzielles Risiko dar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

KADCYLA wird in den Dosisstärken 100 mg und 160 mg angeboten. Die empfohlene Dosis von KADCYLA beträgt 3.6 mg/kg als intravenöse Infusion alle drei Wochen (Zyklus aus 21 Tagen) bis zur Progression der Krankheit oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität.

Medizinischer Bedarf

Bei etwa 20% der Mammakarzinome ist der HER2-Rezeptor stark überexprimiert. Trotz erwiesener Wirksamkeit von Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von HER2-positivem metastasierendem Mammakarzinom kommt es in circa 50% der Fälle innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn zu einer Progression der Erkrankung.

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:

- Mit einer Limitierung:
Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes.
Kadcyla ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die mit Trastuzumab und einem Taxan vorbehandelt sind.
Nur bis zur Progression der Krankheit.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit TYVERB und XELODA auf der Grundlage der Kosten pro 21-tägigem Zyklus. Der TQV beträgt Fr. 1123.61 / Fr. 1797.77.
- Aufgrund der durchschnittlichen Fabrikabgabepreise der Referenzländer von Fr. 1881.93 / Fr. 3011.48.
- Mit einem Innovationszuschlag von 40%.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Durchstechflasche, 100 mg	Fr. 1727.49	Fr. 1956.10
1 Durchstechflasche, 160 mg	Fr. 2764.18	Fr. 3079.30