



(20084) KADCYLA, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Erweiterung der Limitierung von KADCYLA per 1. Juli 2020

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.

KADCYLA ist als Monotherapie für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert, die nach präoperativer taxanhaltiger Chemotherapie in Kombination mit mindestens Trastuzumab als HER2 gerichtete Therapie eine Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus

KADCYLA, Trastuzumab-Emtansin, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus dem humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab, der über den stabilen Thioether-Linker MCC (4-[N-Maleimidomethyl]-cyclohexan-1-carboxylat) kovalent mit dem Mikrotubuli-Inhibitor DMI (einem Maytansinderivat) verknüpft ist. Emtansin bezeichnet den MCC- DMI-Komplex.

Beschreibung der Indikation und kurz der bisher in dieser Indikation eingesetzten Therapien:

Für die in der neuen Indikation beschriebenen Patienten gibt es bisher keine spezifische Therapie. Der bisherige Therapiestandard besteht aus der Weiterführung der neoadjuvant durchgeführten HER2 gerichteten Therapie.

Studie 1 (KATHERINE)

Minckwitz G et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628.

Eine randomisierte, multizentrische, unverblindete Phase-III Studie. In die Studie wurden 1'486 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit invasivem Resttumor in der Brust und/oder den Axillären Lymphknoten nach einer Therapie auf der Basis von Taxan und Trastuzumabi m Rahmen eines neoadjuvanten Regimes vor der Aufnahme in die Studie eingeschlossen.

Für die Teilnahme an der Studie kamen Patienten mit pathologisch dokumentierter invasiver Resterkrankung in der Brust oder den Achsellymphknoten nach Abschluss der präoperativen Therapie (einschliesslich beispielsweise einer mindestens 9-wöchigen HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab und einer mindestens 9-wöchigen Chemotherapie auf Taxanbasis oder bei Erhalt dosisdichter Chemotherapie-Regimes einer mindestens 6- bis 8-wöchigen Therapie auf Taxanbasis und einer mindestens

8-wöchigen Gabe von Trastuzumab) und einer insgesamt mindestens 16-wöchigen systemischen präoperativen Behandlung) in Frage.

Weitere Einschlusskriterien waren u.a.:

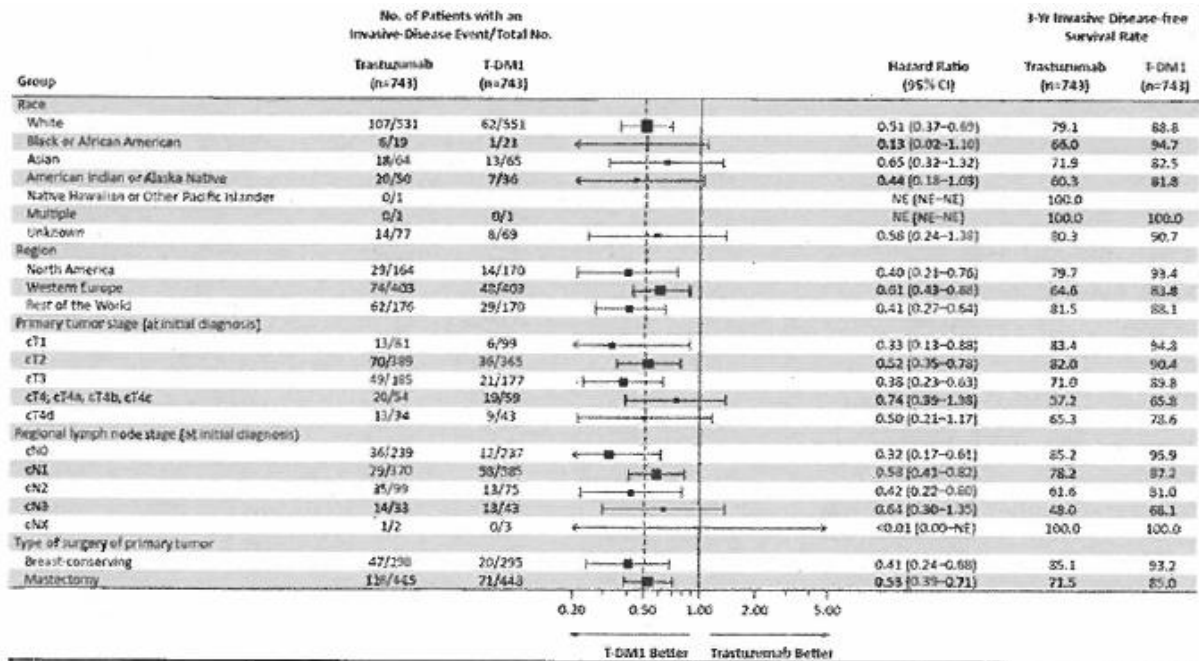
- Tumorstadium T1/21/N0-3/M0 bei der Randomisierung
- Brusttumorproben mussten eine Überexpression von HER2 aufweisen, die als IHC-Score von 3+ oder als ISH-Amplifikationsverhältniswert von $\geq 2,0$ definiert war und in einem Zentrallabor bestimmt wurde.
- ECOG 0 oder 1
- chirurgische Entfernung aller klinisch offensichtlichen Erkrankungen der Brust und der Lymphknoten gemäss Protokoll

Ausschlusskriterien waren u.a.:

- Tumorstadium T1a/bN0
- Schwere Resterkrankung nach Mastektomie oder positive Wundränder nach brusterhaltender Operation
- Progression der Erkrankung während der neoadjuvanten Therapie

Die meisten Patienten (76,9 %) hatten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Anthracyclin erhalten 19,5 % der Patienten erhielten zusätzlich zu Trastuzumab einen weiteren, HER2 gerichteten Wirkstoff als Bestandteil ihrer neoadjuvanten Therapie. Bei 93,8 % der Patienten, die einen zweiten neoadjuvanten, auf HER2 abzielenden Wirkstoff erhielten, wurde Pertuzumab als zweite Therapie angewendet. Die Patienten wurden randomisiert (1 :1), um Trastuzumab oder KADCYLA zu erhalten. Die Randomisierung wurde nach dem klinischen Stadium bei der Vorstellung, dem Hormonrezeptorstatus, der präoperativen, auf HER2 abzielenden Therapie (Trastuzumab, Trastuzumab plus zusätzliche, auf HER2 abzielende(r) Wirkstoff(e)) und dem pathologischen Lymphknotenstatus nach der präoperativen Therapie stratifiziert. KADCYLA wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus intravenös in einer Dosierung von 3,6 mg/kg KG verabreicht. Trastuzumab wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus intravenös in einer Dosierung von 6 mg/kg KG verabreicht. Die Patienten wurden über insgesamt 14 Zyklen mit KADCYLA oder Trastuzumab behandelt, es sei denn, es kam zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung, einem Widerruf der Einwilligung oder zu inakzeptabler Toxizität, je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug die mediane Dauer der Behandlung mit KADCYLA 10 Monate (Bereich: 1–12) und die mediane Dauer der Behandlung mit Trastuzumab 10 Monate (Bereich: 1–13). Patienten, die KADCYLA abgesetzt hatten, konnten für die verbleibende Dauer ihrer im Rahmen der Studie geplanten Behandlung mit bis zu 14 Zyklen einer auf HER2 abzielenden Therapie mit Trastuzumab weiterbehandelt werden, sofern dies nach Erwägung der Toxizität und nach Ermessen des Prüfarztes als angemessen erachtet wurde. Die Patienten erhielten gleichzeitig mit der Studienbehandlung eine Bestrahlungstherapie und/oder eine Hormontherapie nach den örtlichen Leitlinien.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Überleben ohne invasive Erkrankung (invasive Disease Free Survival, iDFS). Das iDFS war definiert als die Dauer des Zeitraums vom Randomisierungsdatum bis zum ersten Auftreten eines ipsilateralen invasiven Mammakarzinom-Rezidivs, eines ipsilateralen lokalen oder regionalen invasiven Mammakarzinom-Rezidivs, einer Fernmetastase, eines kontralateralen invasiven Mammakarzinoms oder Tod jeglicher Ursache. Die Studie hat ihren primären Endpunkt erreicht. Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Überlebens ohne invasive Erkrankung (iDFS) im Vergleich zu Trastuzumab bei HER2-positiven Patienten mit sehr hohem Rückfallrisiko: Das Risiko eines iDFS-Ereignisses wurde um 50% reduziert (unstratifizierte HR = 0,50; 95% CI: 0,39, 0,64; $p < 0,0001$). Folgende Abbildung zeigt eine iDFS Subgruppenanalyse:



Die weiteren Endpunkte waren das iDFS, einschliesslich eines zweiten primären Karzinoms ausserhalb der Mamma, das krankheitsfreie Überleben (Disease-free Survival, DFS), das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und die Dauer des Zeitraums ohne Auftreten von Fernmetastasen (Distant Recurrence-free Interval, DRFI). Für den sekundären Endpunkt iDFS einschliesslich Zweitumore, die keine Mammakarzinome sind, (iDFSSPNBC) war die nicht stratifizierte HR = 0,51 (95% KI: 0,40-0,66; $p < 0,0001$). Für das krankheitsfreie überleben (DFS) war die nicht stratifizierte HR = 0.53 (95% KI: 0.41-0.68; $p < 0,0001$). Das Zeitintervall bis zum Auftreten einer Fernmetastasierung (distant recurrence free interval, DRFI) hatte eine nicht stratifizierte HR = 0.60 (95% KI: 0.45-0.79; $p < 0,0003$). Die für das iDFS vorher festgesetzten statistischen Grenzwerte wurden überschritten, daher wurde auch das Gesamtüberleben (OS) formal in der statistischen Hierarchie getestet. Diese OS Zwischenergebnisse waren zum Zeitpunkt des neu festgesetzten Clinical Cut Off Datums noch nicht reif (98 Ereignisse) und die Interim- Grenzwerte wurden nicht überschritten. Die sekundären Endpunkte sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

End Point	Trastuzumab (n=743)	T-DM1 (n=743)
Invasive-disease-free survival (STEEP definition)		
Patients with an event – no. of patients (%)	167 (22.5)	95 (12.8)
3-year event-free rate – % (95% CI)	76.9 (73.7–80.1)	87.7 (85.2–90.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40–0.66)	
Disease-free survival		
Patients with an event – no. of patients (%)	167 (22.5)	98 (13.2)
3-year event-free rate - % (95% CI)	76.9 (73.6–80.1)	87.4 (84.9–89.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.53 (0.41–0.68)	
Distant recurrence-free interval		
Patients with an event – no. of patients (%)	121 (16.3)	78 (10.5)
3-year event-free rate - % (95% CI)	83.0 (80.1–85.9)	89.7 (87.4–92.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.45–0.79)	
Overall survival		
Patients with an event – no. of patients (%)	56 (7.5)	42 (5.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.47–1.05)	
P-value (log-rank) †	0.0848	

* CI denotes confidence interval, STEEP standardized efficacy end points, and T-DM1 trastuzumab emtansine.

†No statistical adjustments were made for multiple comparisons

‡The boundary for statistical significance in this prespecified interim analysis was $p < 0.000032$, corresponding to a hazard ratio of less than 0.43.

Medizinische Leitlinien

ESMO Guidelines 04. Juni 2019 (Cardoso et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up):

In cases of residual invasive disease after completion of neoadjuvant ChT combined with anti-HER2 therapy, adjuvant trastuzumab should be replaced by adjuvant T-DM1, once approved and where available [I, A].

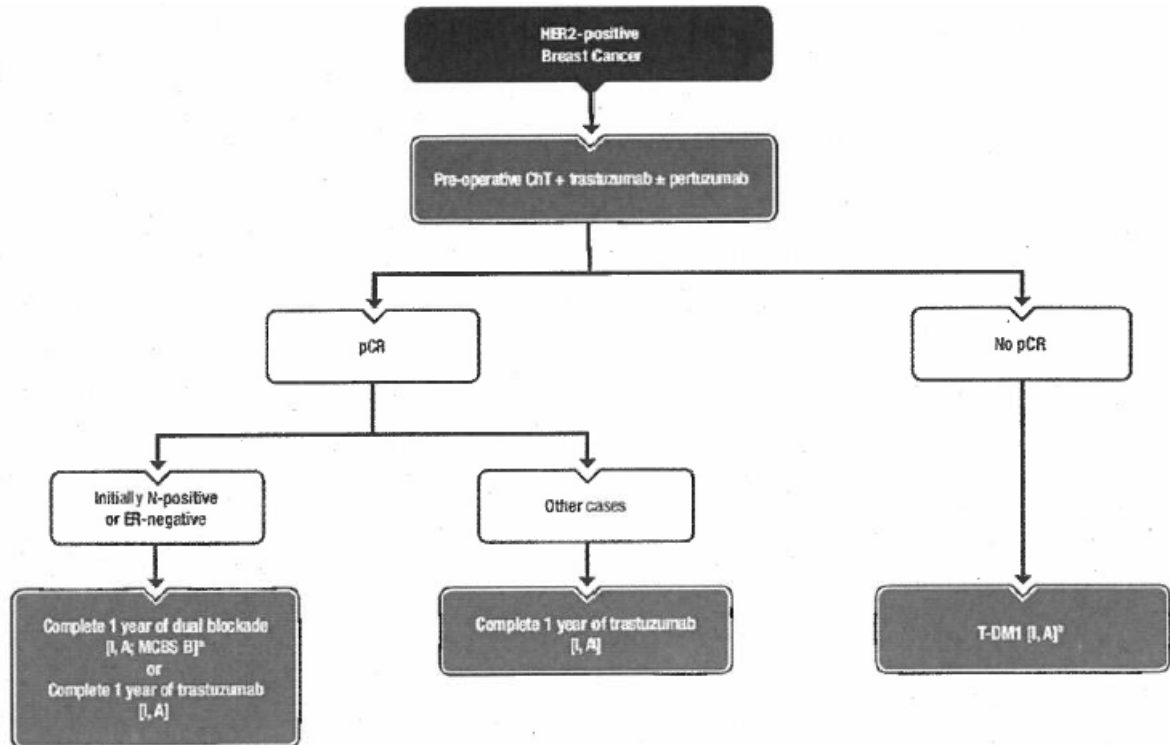


Figure 3. HER2-positive breast cancer treatment.

*ESMO-MCBS v1.1 scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.

*Not yet EMA-approved.

ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; ER, oestrogen receptor; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; N-positive, node-positive; pCR, pathological complete response; T-DM1, trastuzumab emtansine.

Die **NCCN** Guidelines Version 3.2019 (Invasive Breast Cancer) führen KADYCLA als systemische Therapieoption bei ER und/oder PR neg; HER2 pos. Brustkrebs mit Resterkrankung oder Stadium VI (M1) Auf.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In der Studie 1 konnte die signifikante Wirksamkeit von KADCYLA vs. Herceptin gezeigt werden. Das Risiko eines iDFS Ereignisses wurde mit KADCYLA vs. Herceptin um 50% gesenkt. Die Reduktion des Risikos war über alle Subgruppen konsistent. Das Sicherheitsprofil von KADCYLA war in Studie 1 konsistent zum bisher bekannten Sicherheitsprofil in anderen Indikationen. Es traten keine neuen unerwarteten unerwünschten Ereignisse auf.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erkennt einen therapeutischen Fortschritt, sieht jedoch aufgrund den aktuell zur Verfügung stehenden Daten keinen therapeutischen Durchbruch. Die finalen OS Daten stehen noch nicht zur Verfügung und es ist unklar, ob eine Therapie mit KADCYLA die Metastasierung lediglich hinauszögert, diesfalls würden die Kosten für die OKP einfach später auftreten, oder ob eine Metastasierung verhindert werden kann. Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit mit den aktuell zur Verfügung stehenden Daten befristet für zwei Jahre als erfüllt. Die befristete Vergütung der neuen Indikation wird mit Auflagen zur Nachreichung von Daten zur Wirksamkeit verbunden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

KADCYLA wird in der neuen adjuvanten Indikation in der gleichen Dosierung angewendet wie in der bereits vergüteten Indikation des metastasierten Brustkrebses. Von KADCYLA wird 3,6 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle drei Wochen (Zyklus von 21 Tagen) verabreicht. Es werden Packungsgrössen zu 100mg und zu 160mg angeboten.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Assessment report vom 14. November 2019

[...] Across subgroups and diverse time-to-relapse endpoints, the overall risk of recurrence in patients with HER2+ EBC and residual disease after neoadjuvant treatment and surgery is significantly reduced with adjuvant Kadcyla as compared to trastuzumab. This beneficial effect primarily concerns the risk of recurrence outside of sanctuary sites (distant non-CNS, locoregional and/or contralateral), since no differences between arms were seen for overall CNS-recurrence event rates. Given immature OS data, appropriate follow-up is ensured to confirm a non-detrimental effect on OS from Kadcyla in the targeted population.

The CHMP considers the following measures necessary to address issues related to efficacy:

PAES: in order to further investigate the efficacy of trastuzumab emtansine in the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer who have residual invasive disease, in the breast and/or lymph nodes, after neoadjuvant taxane-based and HER2-targeted therapy, the MAH should submit the final analysis of OS from the phase 3, randomised, open-label study KATHERINE (B027938).

Due date: 30 June 2024.

FDA: Neue Indikation zugelassen am 03. Mai 2019. Keine Beurteilung veröffentlicht.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE draft guidance recommends new treatment option for people with early breast cancer (07. Mai 2020):

[...] Clinical trial evidence shows that in people who still have some cancer cells remaining after chemotherapy to shrink their tumour and HER2-targeted treatment, trastuzumab emtansine increases the time people remain free of disease compared with trastuzumab alone. It is not known if trastuzumab emtansine increases the length of time people live because the final trial results are not yet available. Trastuzumab emtansine costs on average E51,000 per patient for a course of treatment at its full list price. The company has agreed a commercial arrangement which makes trastuzumab emtansine available to the NHS with a confidential discount. [...]

Medizinischer Bedarf

Patienten mit HER2-positivem frühen Mammakarzinom, die neoadjuvant behandelt wurden und bei denen keine pathologisch bestätigte Komplettremission erreicht werden konnte, haben ein besonders hohes Risiko für ein Rezidiv. Bisher gibt es für diese Patienten keine zusätzlichen Therapieoptionen. Bisheriger Therapiestandard ist die Weiterführung der HER2 gerichteten neoadjuvanten Therapie.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

KADCYLA wird in der neuen Indikation gleich dosiert wie in der bereits zugelassenen Indikation, die erforderlichen Packungsgrössen stehen zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund eines vertraulichen Preismodells können diesbezüglich keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden,

- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Vial, Inf Konz 100 mg	Fr. 1'495.37	Fr. 1'701.55
1 Vial, Inf Konz 160 mg	Fr. 2'392.59	Fr. 2'685.55

- mit einer Limitierung:

„Adjuvante Behandlung:

Nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes als Monotherapie für die adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach abgeschlossener präoperativer, neoadjuvanter taxanhaltiger Chemotherapie in Kombination mit mindestens Trastuzumab als HER2 gerichtete Therapie zum Zeitpunkt des nachfolgenden chirurgischen Eingriffes eine pathologische Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Die Patientinnen müssen vor Beginn der neoadjuvanten Therapie ein Tumorstadium cT1-4/N0-3/M0 aufgewiesen haben (exklusiv cT1a-b/N0).

Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen Aufforderung hin für jede für die adjuvante Behandlung bezogene Packung KADCYLA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Zulassungsinhaberin gibt dem Krankenversicherer die jeweilige Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:

- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Gesuch um Änderung der Limitierung (G ÄL) ein. Im Rahmen dieses GAL werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Änderung der Limitierung wird die befristete Limitierung von KADCYLA nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- Im Rahmen GÄL hat die Zulassungsinhaberin neben weiteren Daten, die die Wirksamkeit von KADCYLA in der befristeten Indikation (EBC) bestätigen, die nächste Zwischenanalyse der KATHERINE-Studie einzureichen.,

5 Die Änderung/Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. Juni 2022.