



(20084) Kadcylla, Roche Pharma (Schweiz) AG Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Januar 2016

1 Zulassung Swissmedic

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

Kadcylla 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

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Kadcylla (Trastuzumab Emtansin, T-DM1) wurde die randomisierte, multizentrische, offene, klinische Phase-III-Studie EMILIA bei Patienten mit HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom oder metastasierendem Brustkrebs durchgeführt, die vorgängig mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden (Verma et al, New Engl J Med 2012, 367(19): 1783-1791). Es wurden 991 Patienten eingeschlossen, die nach einer Trastuzumab+Taxan-Therapie im adjuvanten Setting innerhalb von weniger als 6 Monaten oder nach Erstlinien-therapie in der metastasierten Situation progredient waren. Die Patienten wurden 1:1 in den T-DM1-Arm oder den Lapatinib+Capecitabine-Arm randomisiert und bis zur Progression oder zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Die co-primären Wirksamkeitseindpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) inklusive Überlebensquoten nach 1 und 2 Jahren. In beiden Armen hatten 39% der Patienten mehr als eine vorgängige Chemotherapie, 61% hatten keine oder eine vorgängige Chemotherapie. 16% der Patienten in beiden Gruppen erhielten Trastuzumab nur für die Behandlung des frühen Brustkrebses (EBC).

Kadcylla verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant um 3.2 Monate von 6.4 auf 9.6 Monate.

Das Gesamtüberleben (OS) bei einer ersten Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS (331 Todesfälle) wurde durch die Behandlung mit Kadcylla um 5.8 Monate von 25.1 auf 30.9 Monate signifikant verlängert. Es war ein starker behandlungsbedingter Effekt festzustellen, allerdings wurde der im Voraus festgelegte Wirksamkeitseffekt nicht überschritten.

Die Überlebensrate nach 1 Jahr lag bei 78,4% (Kontrollarm) versus 85,2% (Trastuzumab Emtansin), nach 2 Jahren bei 51,8% (Kontrollarm) versus 64,7% (Trastuzumab Emtansin).

Der klinische Nutzen in Bezug auf das OS wurde grösstenteils während der Tumorprogression festgestellt, also erst nach Absetzen der Therapie.

Bei der TH3RESA Studie handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, internationale, offene Studie mit zwei Armen (Trastuzumab Emtansin vs. Physician's choice) und 602 Patientinnen (Kropf I.E. et al. Lancet Oncol. 2014, 15(7):689-99). Die Behandlung wurde bis zur Progression oder Toxizität fortgesetzt.

Das PFS wurde durch die Behandlung mit Kadcylla von 3.3 auf 6.2 Monate signifikant verlängert. Die finalen OS-Daten sollten Ende 2015 vorliegen.

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin ergab bei Zwischenanalysen eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm (Lapatinib + Capecitabin). Swissmedic hat als Auflage die Einreichung der finalen OS-Analyse der pivotalen Studie EMILIA mit Frist 31. März 2016 gefordert.

Die Wirksamkeit wird befristet als erfüllt erachtet, bis die finalen Daten zum OS aus der Studie EMILIA, die entsprechende Beurteilung durch Swissmedic und die finalen Daten zur TH3RESA Studie vorliegen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen in der EMILIA Studie waren: Diarrhöe, Nausea, Fatigue, Hand-Fuss Syndrom (PPE), Erbrechen, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Rash, Verstopfung, Erhöhung der AST, Thrombozytopenie und Epistaxis. Die kritischen Nebenwirkungen von Kadcylla im Vergleich zu Lapatinib plus Capecitabine waren Thrombozytopenie, erhöhte Transaminasen und ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die FDA weist in einem boxed warning auf die Risiken der Hepatotoxizität, Kardiotoxizität und Embryofötalttoxizität hin. In der Schweizer Fachinformation sind entsprechende Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen sowie Dosisanpassungen bei erhöhten Transaminasen, Hyperbilirubinämie, Thrombozytopenie und linksventrikulärer Dysfunktion formuliert.

Hepatotoxizität wurde in klinischen Studien mit Kadcylla hauptsächlich in Form asymptomatischer Serumtransaminase-Erhöhungen beobachtet. Es sind schwerwiegende Leber- und Gallenerkrankungen einschliesslich fatalem Leberversagen und nodulären degenerativen Hyperplasien aufgetreten. Die Leberfunktion ist daher vor jeder Kadcylla-Dosis zu überprüfen.

Da die Bedeutung von Lebertoxizitäten häufig erst bei breiterer Anwendung nach der Markteinführung bestimmt werden kann, hatte das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit nur befristet als erfüllt erachtet. Die Befristung wurde vom BAG auch vorgesehen, da die Zulassung in der Schweiz unter Auflagen erfolgt ist.

Weitere Informationen zu Sicherheit und Verträglichkeit von Kadcylla sind der Fachinformation von Swissmedic zu entnehmen.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die empfohlene Dosis von Kadcylla beträgt 3,6mg/kg als intravenöse Infusion alle drei Wochen (Zyklus aus 21 Tagen) bis zur Progression der Krankheit oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität. Für eine Person von 65 kg bedeutet dies 234mg, also je eine Ampulle zu 100mg und 160mg alle 3 Wochen.

Medizinischer Bedarf

Trotz erwiesener Wirksamkeit von Herceptin in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung von HER2-positivem metastasierendem Mammakarzinom kommt es bei ca. 50% der Patientinnen innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn zu einer Progression der Erkrankung.

Das Gen des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (HER2) wird in ca. 20% der Mammakarzinome vermehrt exprimiert.

Unbehandelt ist ein HER2-positiver Tumor mit erhöhter Aggressivität, höheren Rezidivraten und höherer Mortalität assoziiert als ein Tumor ohne HER2-Überexpression.

Die Zweckmässigkeit wird befristet als erfüllt erachtet.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel 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 keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Tyverb und Xeloda auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten.

- Mit einem Innovationszuschlag von 40%.
- Aufgrund der Gewichtung des durchschnittlichen Preises der Referenzländer zu zwei Dritteln und des Preises, der sich aus dem Vergleich mit anderen Arzneimitteln ergibt, zu einem Drittel gewichtet.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Inf Konz 100 mg, Vial, 1 Stk.	Fr. 1'943.27	Fr. 2'192.80
Inf Konz 160 mg, Vial, 1 Stk.	Fr. 3'109.23	Fr. 3'432.95

5 Befristung

Die Aufnahme erfolgt befristet bis am 30. Juni 2017.