

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.01.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie KATHERINE (BO27938) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie KATHERINE (BO27938) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018.....	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Kurzzusammenfassung des Zusatznutzens der Endpunkte aus RCT KATHERINE (BO27983) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018	24
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-15: Plan zur Dosisreduktion.....	38

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DCIS	Ductal Carcinoma <i>In Situ</i> (Duktales Karzinom <i>in-situ</i>)
DFS	Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DM1	Maytansin-Derivat
DRFI	Distant Recurrence-Free Interval (Fernrezidivfreies Intervall)
EBC	Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs)
EORTC QLQ-BR23	EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23 (Brustkrebs-spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität mit 23 Items)
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30 (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i.v.	intravenös
iDFS	invasive Disease-Free Survival (Invasiv-Krankheitsfreies Überleben)
IRR	Infusion-Related Reaction (Infusionsbedingte Reaktion)
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
MBC	Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht erreicht
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCR	pathological Complete Response (Pathologische Komplettremission)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
s.c.	subcutaneous (Subkutan)
SAF	Safety Population
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog Skala
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D – 79639 Grenzach-Wyhlen
Kontaktperson	Frau Sabine Wecht Senior HTA & Value Strategy Manager Telefon: +49 7624 14-2676 Fax: +49 7624 14-3208 E-Mail: grenzach.nutzenbewertung@roche.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trastuzumab Emtansin
Handelsname:	Kadcyla
ATC-Code:	L01XC14

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bei dem der gegen HER2-gerichtete, humanisierte, monoklonale Antikörper Trastuzumab und das potente zytotoxische DM1 über einen stabilen Linker zu einem Gesamtmolekül verbunden sind. T-DM1 bietet so eine erweiterte zielgerichtete Therapiestrategie für die Behandlung HER2-positiver Mammakarzinome.

T-DM1 bindet mittels seiner Antikörperkomponente selektiv am HER2-Rezeptor und entfaltet die von Trastuzumab bekannte Antitumorwirkung über eine Markierung der HER2-positiven (HER2+) Zelle für den Angriff und die Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem sowie über eine Hemmung intrazellulärer Signalwege, die für die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen verantwortlich sind.

Nach Bindung am HER2-Rezeptor gelangt der HER2-Rezeptor/T-DM1-Komplex mittels Endozytose in die Tumorzelle und unterliegt dort dem proteolytischen Abbau in den Lysosomen. Dadurch wird der aktive zytotoxische Metabolit, bestehend aus Lysin, dem Thioether-Linker und dem Zytotoxin DM1, freigesetzt, der so seine selektive zytotoxische Wirkung in der HER2+ Zelle entfaltet. Eine systemische Belastung der Patienten durch das Zytotoxin DM1 wird so deutlich reduziert.

T-DM1 zeigte bereits eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit HER2+ metastasiertem Brustkrebs und Progress nach einer vorherigen Anti-HER2-Therapie. Im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2+ Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie keine pCR erreichten, erzielt T-DM1 eine signifikant bessere Wirksamkeit als der bisherige Standard Trastuzumab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<u>„Brustkrebs im Frühstadium (EBC - Early Breast Cancer)</u> Kadcyła wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.“	18.12.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Early Breast Cancer (Brustkrebs im Frühstadium, früher Brustkrebs); HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p><u>„Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder • ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ 	15.11.2013
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; MBC = Metastatic Breast Cancer (Metastasierter Brustkrebs)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = Pathologische Komplettremission</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Unter Berücksichtigung aller vier in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien stellt die Komplettierung der Trastuzumab-Behandlung in der adjuvanten Therapiephase auf insgesamt 1 Jahr die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten im geplanten neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) dar.

Dies wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 14. Februar 2019 bestätigt. Der G-BA bestimmte die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neu zu bewertende adjuvante Anwendungsgebiet von T-DM1 wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für T-DM1 als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen, ist:

„die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.“

Die Beratung durch den G-BA am 14. Februar 2019 sowie die Emails vom 21. 08. 2019, 09. 10. 2019 und 09. 12. 2019 zum konkretisierten Label („invasive“ Resterkrankung bzw. Präzisierung „neoadjuvante Taxan-basierte und HER2-gerichtete Therapie“) waren Grundlage der Benennung und Begründung der ZVT im vorliegenden Dossier.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde die multizentrische, internationale, zweiarmige, randomisierte, offene Phase III-Zulassungsstudie KATHERINE herangezogen.

Im vorliegenden Dossier wurden die Daten der Studie KATHERINE für die Patienten im neuen Anwendungsgebiet anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und bewertet.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben (OS) zeigt sich aufgrund der wenigen bisher eingetretenen Ereignisse noch kein signifikanter Unterschied, jedoch schon ein deutlich positiver Trend zugunsten von T-DM1 (HR = 0,70; 95 % KI [0,47; 1,05]; p = 0,0848).

Darüber hinaus ergibt sich mit T-DM1 gegenüber der Vergleichstherapie mit Trastuzumab bereits ein statistisch signifikanter DFS-Vorteil (HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]), aus dem sich aufgrund der validierten Surrogatfunktion ein signifikanter OS-Vorteil (HR 0,55; 95 % KI [0,43; 0,72]) zugunsten T-DM1 ableitet. Damit reduziert die adjuvante Therapie mit T-DM1 für Patienten, die nach einer neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht haben, das Risiko zu versterben deutlich und erhöht somit die Chance auf Heilung.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ergebnisse für das DFS zeigen mit einer HR von 0,53 (95 % KI [0,41; 0,68]; p < 0,0001) einen medizinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von T-DM1. Das Risiko der Patienten einen Rückfall ihrer Krebserkrankung in Form eines DFS-Ereignisses zu erleiden, wird mit einer Reduktion um 47 % nahezu halbiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analyse der DFS-Rezidivrate bestätigt, dass im T-DM1-Arm signifikant weniger DFS-Rezidive auftreten (RR = 0,59; 95 % KI [0,46; 0,74]; $p < 0,0001$).

Nach ESMO MCBS kann aus dem Ausmaß der DFS-Verbesserung ein substanzieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A für Trastuzumab Emtansin abgeleitet werden. Die Größenordnung der DFS-Verbesserung entspricht der eines Therapiedurchbruchs.

Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)

Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs ist im T-DM1-Arm statistisch signifikant um 40 % reduziert (HR = 0,60; 95 % KI [0,45; 0,79]; $p = 0,0003$). Dieser klinisch relevante Vorteil der Behandlung mit T-DM1 entspricht in der Größenordnung der signifikanten Verbesserung des Endpunktes DFS (HR = 0,53).

Die Analyse der Fernrezidivrate zeigt, dass im T-DM1-Arm signifikant weniger Fernrezidive auftreten (RR = 0,64; 95 % KI [0,49; 0,84] $p = 0,0012$).

Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)

Für einen Teil der Symptome zeigten sich zum Zeitpunkt „Ende der Therapie“ vorübergehend Unterschiede in der patientenberichteten Symptomatik. Zum Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ liegen für alle Symptome keine Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsarmen vor (Tabelle 1-7).

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS

Bei der EQ-5D-VAS zeigte sich zu keinem der beiden Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23)

Für einzelne Funktionsskalen zeigten sich vorübergehend Unterschiede (Tabelle 1-7). Bei Betrachtung der Mittelwerte über die Zeit ergeben sich durch die Therapie mit T-DM1 gegenüber Trastuzumab keine Unterschiede für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Verträglichkeit

Unter der Therapie mit dem Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum traten erwartungsgemäß mehr UE auf als unter alleiniger Therapie mit Trastuzumab. Die beobachteten UE waren i.d.R. reversibel, entsprachen weitestgehend dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von T-DM1 und sind im Behandlungsalltag bekannt. (Tabelle 1-8).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der randomisierten, kontrollierten Studie KATHERINE (BO27938) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Mortalität				
<u>Gesamtüberleben (OS)</u>				
Gesamtüberleben ^c	42/743 (5,7) NE [NE; NE]	56 / 743 (7,5) NE [NE; NE]	0,70 [0,47; 1,05] 0,0848	-
DFS als Surrogat für Gesamtüberleben ^d	98/743 (13,2) NE [NE; NE]	167/743 (22,5) NE [NE; NE]	0,53 [0,41; 0,68] < 0,0001	-
OS abgeleitet aus Surrogatfunktion	-	-	0,55 [0,43; 0,72] ^e	
Morbidität				
<u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u>				
Krankheitsfreies Überleben (DFS) ^d	98/743 (13,2) NE [NE; NE]	167/743 (22,5) NE [NE; NE]	0,53 [0,41; 0,68] < 0,0001	-
<i>Ergänzende Analysen DFS</i>				
Zeit von der Randomisierung bis Rezidiv ^f	96/743 (12,9) NE [NE; NE]	164/743 (22,1) NE [NE; NE]	0,53 [0,41; 0,68] < 0,0001	-
Zeit von der Randomisierung bis Tod ^g	2/743 (0,3) NE [NE; NE]	3/743 (0,4) NE [NE; NE]	0,58 [0,10; 3,48] 0,5460	-
DFS-Rezidivrate (inkl. Tod) ^h	98/743 (13,2)	167/743 (22,5)	-	0,59 [0,47; 0,74] < 0,0001
DFS-Rezidivrate (ohne Tod) ⁱ	96/743 (12,9)	164/743 (22,1)	-	0,59 [0,46; 0,74] < 0,0001
<i>Ergänzende Analysen invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)</i>				
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) ^j (prim. Endpunkt)	91/743 (12,2) NE [NE; NE]	165/743 (22,2) NE [NE; NE]	0,50 [0,39; 0,64] < 0,0001	-
Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) ^k (sek. Endpunkt)	95/743 (12,8) NE [NE; NE]	167/743 (22,5) NE [NE; NE]	0,51 [0,40; 0,66] < 0,0001	-
iDFS-Rezidivrate (prim. Endpunkt, ohne Tod) ^l	89/743 (12,0)	162/743 (21,8)	-	0,55 [0,43; 0,70] < 0,0001
iDFS-Rezidivrate (sek. Endpunkt, ohne Tod) ^m	93/743 (12,5)	164/743 (22,1)	-	0,57 [0,45; 0,72] < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
<u>Fernrezidivfreies Intervall (DRFI)</u>				
Fernrezidivfreies Intervall ⁿ	78/743 (10,5) NE [NE; NE]	121/743 (16,3) NE [NE; NE]	0,60 [0,45; 0,79] 0,0003	-
<i>Ergänzende Analyse DRFI</i>				
Fernrezidivrate ^o	78/743 (10,5)	121/743 (16,3)	-	0,64 [0,49; 0,84] 0,0012
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</u>				
Fatigue				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	211/534 (39,5)	175/536 (32,6)	-	1,21 [1,03; 1,42] 0,0199
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	145/430 (33,7)	135/384 (35,2)	-	0,96 [0,79; 1,16] 0,6668
Übelkeit und Erbrechen				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	89/534 (16,7)	63/536 (11,8)	-	1,42 [1,05; 1,91] 0,0223
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	56/430 (13,0)	45/384 (11,7)	-	1,11 [0,77; 1,6] 0,5735
Schmerz				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	177/534 (33,1)	146/536 (27,2)	-	1,22 [1,01; 1,46] 0,0360
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	129/430 (30,0)	107/384 (27,9)	-	1,08 [0,87; 1,34] 0,5032
Dyspnoe				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	111/534 (20,8)	111/536 (20,7)	-	1,00 [0,79; 1,27] 0,9750
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	110/430 (25,6)	101/384 (26,3)	-	0,97 [0,77; 1,23] 0,8148
Schlaflosigkeit				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	140/534 (26,2)	142/536 (26,5)	-	0,99 [0,81; 1,21] 0,9186
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	111/430 (25,8)	97/384 (25,3)	-	1,02 [0,81; 1,29] 0,8566
Appetitlosigkeit				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	101/534 (18,9)	58/536 (10,8)	-	1,75 [1,30; 2,36] 0,0003
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	39/430 (9,1)	44/384 (11,5)	-	0,79 [0,53; 1,19] 0,2620

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Verstopfung				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	159/534 (29,8)	97/536 (18,1)	-	1,65 [1,32; 2,05] < 0,0001
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	86/430 (20,0)	80/384 (20,8)	-	0,96 [0,73; 1,26] 0,7683
Diarrhoe				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	40/534 (7,5)	56/535 (10,5)	-	0,72 [0,49; 1,05] 0,0907
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	42/430 (9,8)	37/384 (9,6)	-	1,01 [0,67; 1,54] 0,9494
<u>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-BR23</u>				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	144/534 (27,0)	94/534 (17,6)	-	1,53 [1,22; 1,93] 0,0003
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	91/428 (21,3)	75/383 (19,6)	-	1,09 [0,83; 1,43] 0,5544
Symptome im Brustbereich				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	99/534 (18,5)	88/534 (16,5)	-	1,12 [0,87; 1,46] 0,3763
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	66/428 (15,4)	46/383 (12,0)	-	1,28 [0,90; 1,82] 0,1620
Symptome im Armbereich				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	190/534 (35,6)	150/534 (28,1)	-	1,27 [1,06; 1,51] 0,0090
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	127/428 (29,7)	98/383 (25,6)	-	1,16 [0,93; 1,45] 0,1961
Belastung durch Haarausfall				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	4/22 (18,2)	4/19 (21,1)	-	0,86 [0,25; 2,99] 0,8171
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	5/21 (23,8)	8/23 (34,8)	-	0,68 [0,27; 1,77] 0,4332

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
<u>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS</u>				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	118/526 (22,4)	97/532 (18,2)		1,23 [0,97; 1,56] 0,0905
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	82/424 (19,3)	67/382 (17,5)		1,10 [0,82; 1,48] 0,5114
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</u>				
Globaler Gesundheitsstatus				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	123/534 (23,0)	112/535 (20,9)	-	1,10 [0,88; 1,38] 0,4076
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	82/430 (19,1)	60/384 (15,6)	-	1,22 [0,90; 1,65] 0,1978
Körperliche Funktion				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	120/534 (22,5)	91/536 (17,0)	-	1,32 [1,04; 1,69] 0,0247
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	81 /430 (18,8)	59/384 (15,4)	-	1,23 [0,90; 1,66] 0,1917
Rollenfunktion				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	141/534 (26,4)	122/536 (22,8)	-	1,16 [0,94; 1,43] 0,1671
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	93/430 (21,6)	70/384 (18,2)	-	1,19 [0,90; 1,57] 0,2280
Emotionale Funktion				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	208/534 (39,0)	198/535 (37,0)	-	1,05 [0,90; 1,23] 0,5132
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	162/430 (37,7)	143/384 (37,2)	-	1,01 [0,85; 1,21] 0,8982
Kognitive Funktion				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	201/534 (37,6)	190/535 (35,5)	-	1,06 [0,90; 1,24] 0,4706
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	173/430 (40,2)	127/384 (33,1)	-	1,22 [1,01; 1,46] 0,0359

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
Soziale Funktion				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	131/534 (24,5)	102/535 (19,1)	-	1,29 [1,02; 1,62] 0,0312
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	83/430 (19,3)	62/384 (16,1)	-	1,2 [0,89; 1,61] 0,2415
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-BR23				
Körperbild				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	91/534 (17,0)	106/534 (19,9)	-	0,86 [0,67; 1,11] 0,2374
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	93/428 (21,7)	73/383 (19,1)	-	1,14 [0,87; 1,50] 0,3480
Sexuelle Aktivität				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	86/409 (21,0)	71/420 (16,9)	-	1,24 [0,94; 1,65] 0,1311
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	54/319 (16,9)	45/289 (15,6)	-	1,09 [0,76; 1,56] 0,6511
Freude an Sex				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	29/142 (20,4)	28/146 (19,2)	-	1,06 [0,67; 1,70] 0,7910
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	19/114 (16,7)	15/95 (15,8)	-	1,06 [0,57; 1,96] 0,8642
Zukunftsperspektive				
Zeitpunkt „Ende der Therapie“ ^p	106/534 (19,9)	91/534 (17,0)	-	1,16 [0,90; 1,50] 0,2374
Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ ^q	78/428 (18,2)	68/383 (17,8)	-	1,03 [0,76; 1,38] 0,8620
<p>a: Hazard Ratio und 95 % KI: unstratifiziertes Cox Modell., p-Wert: unstratifizierter Log-Rank Test</p> <p>b: Relatives Risiko und 95 % KI; unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.</p> <p>c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache</p> <p>d: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS) oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt</p> <p>e: Hazard Ratio und 95 % Prädiktionsintervall</p> <p>f: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (Ereignisse entsprechend DFS, verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv mit Zeitpunkt Tod zensiert)</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%) Median (Monate) [95 % KI]	HR [95 % KI] ^a p-Wert	RR [95 % KI] ^b p-Wert
<p>g: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache (Ereignisse entsprechend DFS, alle Todesfälle ohne vorheriges Rezidiv, Todesfälle mit vorherigem Rezidiv zensiert)</p> <p>h: Anteil der Patienten in %, die einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten oder aufgrund jedweder Ursache verstarben, je nachdem, was zuerst auftritt</p> <p>i: Anteil der Patienten in %, die einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, eines sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation), ipsilateralen oder kontralateralen DCIS erlitten</p> <p>j: Primärer Endpunkt: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs) oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt</p> <p>k: Sekundärer Endpunkt: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs (ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation) oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst auftritt</p> <p>l: Anteil der Patienten in %, die einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs.</p> <p>m: Anteil der Patienten in %, die einen Krankheitsrückfall in Form eines ipsilateralen invasiven lokalen Brustkrebsrezidivs, ipsilateralen invasiven regionären Brustkrebsrezidivs, Fernrezidivs, kontralateralen invasiven Brustkrebs, sekundären Primärkarzinoms (Nicht-Brustkrebs, mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs und In-Situ-Karzinomen jeglicher Lokalisation)).</p> <p>n: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs</p> <p>o: Anteil der Patienten in %, die einen Krankheitsrückfall in Form eines Fernrezidivs erleiden.</p> <p>p: Zeitpunkt „Ende der Therapie“ entspricht der study drug completion visit</p> <p>q: Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ entspricht ca. 22 Monate nach Randomisierung</p> <p>Populationen: ITT-Population für alle Wirksamkeitsendpunkte, PRO-evaluable Population für alle patientenberichtete Endpunkte</p> <p>% = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; DCIS = Duktales Karzinom <i>in situ</i>; DFS = Krankheitsfreies Überleben; DRFI = Fernrezidivfreies Intervall; EORTC QLQ-BR23 = EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30 = EORTC Quality Of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; HR = Hazard Ratio; iDFS = Invasiv-krankheitsfreies Überleben; ITT = Intention To Treat; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = Nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; PRO = Patientenberichteter Endpunkt; RR = Relatives Risiko; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der randomisierten, kontrollierten Studie KATHERINE (BO27938) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
Generelle Verträglichkeit			
Patienten mit UE	731/740 (98,8)	672/720 (93,3)	1,06 [1,04; 1,08] < 0,0001
Patienten mit UE Grad 1/2	541/740 (73,1)	561/720 (77,9)	0,94 [0,88; 0,99] 0,0328
Patienten mit UE Grad 1	108/740 (14,6)	177/720 (24,6)	0,59 [0,48; 0,74] < 0,0001
Patienten mit UE Grad 2	433/740 (58,5)	384/720 (53,3)	1,10 [1,00; 1,20] 0,0468
Patienten mit UE ≥ Grad 3	190/740 (25,7)	111/720 (15,4)	1,67 [1,35; 2,06] < 0,0001
Patienten mit UE Grad 3	168/740 (22,7)	109/720 (15,1)	1,50 [1,21; 1,87] 0,0003
Patienten mit UE Grad 4	21/740 (2,8)	2/720 (0,3)	10,22 [2,40; 43,41] 0,0016
Patienten mit UE Grad 5	1/740 (0,1)	0/720 (0)	NE [NE; NE] NE
Patienten mit SUE	94/740 (12,7)	58/720 (8,1)	1,58 [1,16; 2,15] 0,0041
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	133/740 (18,0)	15/720 (2,1)	8,63 [5,11; 14,57] < 0,0001
Spezifische Verträglichkeit			
Thrombozytopenie	211/740 (28,5)	17/720 (2,4)	12,08 [7,45; 19,58] < 0,0001
Blutungen	216/740 (29,2)	69/720 (9,6)	3,05 [2,37; 3,91] < 0,0001
Periphere Neuropathie	239/740 (32,3)	122/720 (16,9)	1,91 [1,57; 2,31] < 0,0001
Pulmonale Toxizität/Pneumonitis	21/740 (2,8)	6/720 (0,8)	3,41 [1,38; 8,39] 0,0077
Hepatotoxizität	276/740 (37,3)	76/720 (10,6)	3,53 [2,80; 4,46] < 0,0001
Kardiotoxizität	23/740 (3,1)	40/720 (5,6)	0,56 [0,34; 0,92] 0,0235
IRR/Hypersensitivität Typ 1	57/740 (7,7)	19/720 (2,6)	2,92 [1,75; 4,86] < 0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KATHERINE	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 vs. Trastuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI] p-Wert
IRR/Hypersensitivität Symptome	42/740 (5,7)	9/720 (1,3)	4,54 [2,23; 9,26] < 0,0001
Population: Safety (SAF) Statistik: unstratifizierte Analyse, p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt. % = Anteil der Patienten mit Ereignis in %; IRR = Infusionsbedingte Reaktion; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht berechenbar; RR = Relatives Risiko; SAF = Safety Population; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin; UE = Unerwünschtes Ereignis			

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = Pathologische Komplettremission		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die große randomisierte, internationale, multizentrische, offene Phase III-Zulassungsstudie KATHERINE mit 1.486 Patienten erfüllt die Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für eine Einreichung mit einer pivotalen Studie. **Bei der KATHERINE Studie liegt damit die Ergebnissicherheit Beleg vor** (s. Abschnitt 4.4.1 in Modul 4). Die Surrogatvalidierung zum DFS als Surrogat für OS erfüllt die Kriterien für einen Anhaltspunkt (s. Abschnitt 4.5.4 in Modul 4).

Wichtigstes Therapieziel für onkologische Patienten in der kurativen Situation ist eine Heilung. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung und ohne weitere invasive Therapiemaßnahmen oder belastende Chemotherapien. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, sinken die Aussichten auf eine dauerhafte Krankheitsfreiheit bzw. Heilung drastisch. Daher sind, neben dem Gesamtüberleben, alle Rezidiv-bezogenen Endpunkte unmittelbar patientenrelevant.

Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie keine pCR erreicht haben, haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko. Mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum bietet sich die Möglichkeit einer höchst effektiven zielgerichteten Therapie, die spezifisch die trotz neoadjuvanter Therapie und kompletter Resektion des Tumors verbliebenen HER2+ Tumorzellen angreift. Für die Patienten mit hohem Rezidivrisiko eröffnet sich damit eine deutlich größere Chance auf eine lange rezidivfreie Zeit.

Die Patienten im neu zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet von T-DM1 profitieren in erheblichem Ausmaß von der signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des fernrezidivfreien Intervalls. Die adjuvante Therapie mit T-DM1 reduziert ihr Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, signifikant um 47 % und ihr Risiko, ein Fernrezidiv zu erleiden, signifikant um 40 %.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats T-DM1 traten erwartungsgemäß vermehrt UE im Vergleich zur alleinigen Therapie mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab auf. Diese waren überwiegend reversibel und entsprachen weitestgehend dem bekannten Sicherheitsprofil von T-DM1.

Die zielgerichtete Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum führt nicht zu dauerhaften Unterschieden der patientenberichteten Symptomatik, des Gesundheitszustands der Patienten, ihrer körperlichen Funktionen oder ihrer Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Trastuzumab alleine.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der kurativen Zielsetzung der adjuvanten Therapie mit T-DM1 und deren erheblicher Wirksamkeit - das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs wird nahezu halbiert – erscheinen die weitestgehend vorübergehenden Einbußen bei Sicherheit und patientenberichteten Ergebnissen verantwortbar. Dieser nach Nutzen-Risiko-Abwägung beträchtliche Vorteil hat dazu geführt, dass T-DM1 bereits als neuer Therapiestandard für die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, in die relevanten Leitlinien aufgenommen wurde.

In der nachfolgenden Tabelle wird eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse in den verschiedenen Dimensionen gezeigt, auf denen sich der Zusatznutzen von T-DM1 begründet.

Tabelle 1-10: Kurzzusammenfassung des Zusatznutzens der Endpunkte aus RCT KATHERINE (BO27983) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 25. Juli 2018

	T-DM1 vs. Trastuzumab Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert
Mortalität	
OS	Positiver Trend zugunsten T-DM1 bei bisher unreifen OS-Daten. HR = 0,70; 95 % KI [0,47; 1,05]; p = 0,0848
DFS als Surrogat für OS	DFS kann als Surrogat für OS herangezogen werden. HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]; p < 0,0001 Basierend auf den Ergebnissen der Surrogatvalidierung SV2 (s. 4.5.4) ergibt sich ein signifikanter Vorteil für OS: HR = 0,55; 95 % KI [0,43; 0,72]
Morbidität	
DFS	Das Risiko, ein DFS-Ereignis zu erleiden, wird statistisch signifikant um 47 % gesenkt und damit nahezu halbiert. HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]; p < 0,0001 Zudem erleiden statistisch signifikant weniger Patienten im T-DM1-Arm ein DFS-Rezidiv (ohne Tod). RR = 0,59; 95 % KI [0,46; 0,74]; p < 0,0001
DRFI	Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs, welches den unwiderruflichen Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation markiert, sinkt statistisch signifikant um 40 %. HR = 0,60; 95 % KI [0,45; 0,79]; p = 0,0003 Außerdem erleiden im T-DM1-Arm statistisch signifikant weniger Patienten ein Fernrezidiv. RR = 0,64; 95 % KI [0,49; 0,84], p = 0,0012

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	T-DM1 vs. Trastuzumab Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert
<p>Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ BR23)</p> <p>Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu den 2 Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Ende der Therapie“ • „12 Monate nach Therapieende“ 	<p>Für mehrere Symptomskalen ergaben sich zu keinem der 2 Zeitpunkte Unterschiede zwischen den Studienarmen. Andere zeigten vorübergehende Unterschiede zwischen der Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoffkonjugat T-DM1 vs. Trastuzumab. 12 Monate nach Therapieende liegen jedoch keine Unterschiede der klinischen Symptome zwischen den Behandlungsarmen mehr vor. Dauerhafte Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung von Symptomen durch die Gabe von T-DM1 zeigten sich somit nicht.</p> <p>Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten:</p> <p>Dyspnoe Schlaflosigkeit Diarrhoe Symptome im Brustbereich Belastung durch Haarausfall</p> <p>Unterschied zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt „Ende der Therapie“:</p> <p>Fatigue: RR = 1,21; 95 % KI [1,03; 1,42]; p = 0,0199 Übelkeit und Erbrechen: RR = 1,42; 95 % KI [1,05; 1,91]; p = 0,0223 Schmerz: RR = 1,22; 95 % KI [1,01; 1,46]; p = 0,0360 Appetitlosigkeit: RR = 1,75; 95 % KI [1,30; 2,36]; p = 0,0003 Verstopfung: RR = 1,65; 95 % KI [1,32; 2,05]; p < 0,0001 Nebenwirkungen der systemischen Therapie: RR = 1,53; 95 % KI [1,22; 1,93]; p = 0,0003 Symptome im Armbereich: RR = 1,27; 95 % KI [1,06; 1,51]; p = 0,0090</p>
<p>Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS zum Ausgangswert zu den 2 Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Ende der Therapie“ • „12 Monate nach Therapieende“ 	<p>Es zeigte sich bei der EQ-5D-VAS zu beiden Zeitpunkten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Die Gabe von T-DM1 führt somit nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands im Vergleich zu einer alleinigen Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab.</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T-DM1 vs. Trastuzumab	
Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	
<p>HRQoL (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)</p> <p>Klinisch relevante Verschlechterung zum Ausgangswert zu den 2 Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Ende der Therapie“ • „12 Monate nach Therapieende“ 	<p>Für einzelne Skalen zeigen sich in der Phase der zielgerichteten medikamentösen Behandlung mit T-DM1 vorübergehend zum Zeitpunkt „Ende der Therapie“ Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bis auf die Skala „kognitive Funktion“ (nur in der Responder-Analyse, nicht bei der Betrachtung der Mittelwerte) zeigen sich zum Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“ keine Unterschiede mehr.</p> <p>Dass es keine dauerhaften Unterschiede des Gesundheitszustands der Patienten, ihrer körperlichen Funktionen oder ihrer Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten trotz der adjuvanten Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum gibt, ist als besonderer Erfolg zu werten.</p> <p>Kein Unterschied zu den zwei Zeitpunkten:</p> <p>Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex und Zukunftsperspektive</p> <p>Unterschiede zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt „Ende der Therapie“:</p> <p>Körperliche Funktion: RR = 1,32; 95 % KI [1,04; 1,69]; p = 0,0247 Soziale Funktion: RR = 1,29; 95 % KI [1,02; 1,62]; p = 0,0312</p> <p>Unterschied zugunsten des Vergleichsarms zum Zeitpunkt „12 Monate nach Therapieende“</p> <p>Kognitive Funktion: RR = 1,22; 95 % KI [1,01; 1,46]; p = 0,0359</p> <p>Zu keinem der vorherigen Zeitpunkte lag für die Skala „kognitive Funktion“ ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei der zusätzlichen Betrachtung der Mittelwerte über die Zeit zeigen sich durchgängig keine Unterschiede zwischen den Armen.</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T-DM1 vs. Trastuzumab	
Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert	
Verträglichkeit	
Generelle Verträglichkeit	<p>Unter der adjuvanten Therapie mit T-DM1, einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum, traten erwartungsgemäß vermehrt UE im Vergleich zur alleinigen Therapie mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab auf.</p> <p>Es handelte sich vor allem um UE der SOC „Untersuchungen“ und hier vor allem um den PT „verminderte Thrombozytenzahl“, eine bereits bekannte und transiente Nebenwirkung von T-DM1, die durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkannt und behandelt werden kann.</p> <p>Die überwiegende Mehrheit der UE und SUE war dabei in beiden Armen reversibel.</p> <p>Vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung der adjuvanten Therapie mit T-DM1 und der außerordentlichen Wirksamkeit bezüglich des Wiederauftretens der Erkrankung - das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs wird mit einer Reduktion von 47 % nahezu halbiert - ist das generelle Verträglichkeitsprofil insbesondere für die Ziel-population von T-DM1, die ein hohes Rezidivrisiko aufweist, verantwortbar.</p> <p>Patienten mit UE: RR = 1,06; 95 % KI [1,04; 1,08]; p < 0,0001 Patienten mit UE ≥ Grad 3: RR = 1,67; 95 % KI [1,35; 2,06]; p < 0,0001 Patienten mit UE Grad 3: RR = 1,50; 95 % KI [1,21; 1,87]; p = 0,0003 Patienten mit UE Grad 4: RR = 10,22; 95 % KI [2,40; 43,41]; p = 0,0016 Patienten mit UE Grad 5: 1 Patient im T-DM1-Arm Patienten mit SUE: RR = 1,58; 95 % KI [1,16; 2,15]; p = 0,0041 Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE: RR = 8,63; 95 % KI [5,11; 14,57]; p < 0,0001</p>
Spezifische Verträglichkeit (AESI)	<p>Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab Emtansin (T-DM1), einem Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum, ist das vermehrte Auftreten spezifischer UE, im Vergleich zur alleinigen Therapie mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab, erwartbar. Unter der Therapie mit Trastuzumab traten mehr kardiale UE auf.</p> <p>Die überwiegende Mehrheit der beobachteten AESI war in beiden Armen mild oder moderat (Grad 1 oder 2) und reversibel. Die beobachteten UE entsprachen weitestgehend dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von T-DM1, sind also im Behandlungsalltag bekannt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der kurativen Zielsetzung der adjuvanten Therapie mit T-DM1 und der außerordentlichen Wirksamkeit bezüglich des Wiederauftretens der Erkrankung - das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs wird mit einer Reduktion von 47 % nahezu halbiert - ist das spezifische Verträglichkeitsprofil insbesondere für die Zielpopulation von T-DM1, die ein hohes Rezidivrisiko aufweist, verantwortbar.</p> <p>Blutungen: RR = 3,05; 95 % KI [2,37; 3,91]; p < 0,0001 Thrombozytopenie: RR = 12,08; 95 % KI [7,45; 19,58], p < 0,0001 Periphere Neuropathie: RR = 1,91; 95 % KI [1,57; 2,31]; p < 0,0001 Pulmonale Toxizität/Pneumonitis: RR = 3,41; 95 % KI [1,38; 8,39], p = 0,0077 Hepatotoxizität: RR = 3,53; 95 % KI [2,80; 4,46], p < 0,0001 Kardiotoxizität: RR = 0,56; 95 % KI [0,34; 0,92], p = 0,0235 IRR/Hypersensitivität Typ 1: RR = 2,92; 95 % KI [1,75; 4,86], p < 0,0001 IRR/Hypersensitivität Symptome: RR = 4,54; 95 % KI [2,23; 9,26], p < 0,0001</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	T-DM1 vs. Trastuzumab Effektschätzer^a [95 % KI] p-Wert
<p>Bewertung:</p> <p>Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale definiert DFS als maßgeblichen übergeordneten Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien bei unreifen Daten zu OS. Für die adjuvante Therapie mit T-DM1 liegt nach der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor.</p> <p>Unter der Anwendung von DFS als validiertes Surrogat für OS zeigt sich ein signifikanter Mortalitätsvorteil für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin.</p> <p>Vor dem Hintergrund der kurativen Therapieintention zeigt sich für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben und daher ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, für die adjuvante Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter gesamthafter Abwägung ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>a: Effektschätzer für Time-to-event Endpunkte ist die Hazard Ratio (HR), für binäre Endpunkte das relative Risiko (RR)</p> <p>*Zeitpunkte: 1) „Ende der Therapie“ (study drug completion visit) und 2) „12 Monate nach Therapieende“ (~ 22 Monate nach Randomisierung)</p> <p>Das Item Finanzielle Schwierigkeiten wird zwar dargestellt, da es sich dabei aber nicht um ein klinisches Symptom handelt, wird es nicht zur Bewertung in der Kategorie Morbidität herangezogen.</p> <p>AESI = Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; DFS = Krankheitsfreies Überleben; DRFI = Fernrezidivfreies Intervall; EORTC QLQ-BR23 = EORTC Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer Specific Module 23; EORTC QLQ-C30 = EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; ESMO = European Society for Medical Oncology; HR = Hazard Ratio; HRQoL = Health Related Quality of Life; IRR = Infusionsbedingte Reaktion; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin; UE = Unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analog Skala</p>	

Gesamtfazit:

Die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs wird mit dem Ziel der Heilung durchgeführt. Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist in dieser Therapiesituation aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Dabei ist das krankheitsfreie Überleben (DFS) der patientenrelevante Endpunkt, mit dem der Erfolg dieser potentiell kurativen Therapie beurteilt werden kann.

Der Zusatznutzen der adjuvanter Therapie mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreichten, bemisst sich daher am signifikanten, in seiner Größenordnung erheblichen und klinisch höchst relevanten DFS-Vorteil (HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]; $p < 0,0001$).

Die Größenordnung des DFS-Vorteils (relative Risikoreduktion 47 %, absoluter Unterschied im 3-Jahres-DFS ~11 %) mit T-DM1 entspricht dem oder übertrifft sogar den Effekt, den erstmalig eingesetzte adjuvante Therapien (endokrine Therapie, Chemotherapie oder Anti-HER2-Therapie) erzielen konnten, die damit als Therapiedurchbrüche adjuvante

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieprinzipien begründeten. Im Gegensatz zur Chemotherapie besteht zudem ein eindeutiger Prädiktor für die Vorhersage des Benefits durch die Therapie mit T-DM1 – die fehlende pathologische Komplettremission.

Bereits kurz nach Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie KATHERINE erfolgte die Aufnahme der adjuvanten Therapie mit T-DM1 in wichtige nationale und internationale Leitlinien.

Die ESMO definiert in ihrer Magnitude of Clinical Benefit Scale DFS als Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Bei unreifen Daten zum Gesamtüberleben ist DFS der maßgebliche Entscheidungsparameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren. Nach ESMO MCBS kann aufgrund der gezeigten signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens für die adjuvante Therapie mit T-DM1 bei Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanter Behandlung keine pCR erreicht haben, ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A abgeleitet werden.

Darüber hinaus lässt sich der signifikante DFS-Vorteil in einen klinisch relevanten OS-Vorteil übersetzen. Die Prognose für OS über die Heranziehung des Surrogatparameters DFS ergibt eine HR von 0,55; 95 % KI [0,43; 0,72]. Das unterstützt die Bewertung nach ESMO MCBS.

Vor dem Hintergrund der kurativen Therapieintention zeigt sich für die zu bewertende adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter gesamthafter Abwägung **ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Knapp über 90 % der Brustkrebsdiagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in dem noch keine Metastasen feststellbar sind und die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. Ca. 12-15 % davon weisen einen positiven HER2-Status auf.

Die Zielpopulation im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Die aggressive Tumorbilogie von HER2+-Tumoren bedingt einen prognostisch ungünstigen, aggressiven Krankheitsverlauf. Die Überexpression von HER2 bietet jedoch auch die Möglichkeit einer zielgerichteten, HER2-spezifischen Therapie, die sowohl im frühen wie im fortgeschrittenen Stadium einen entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat.

Innerhalb der Population von Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs stellt das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer pCR nach neoadjuvanter Therapie einen nachgewiesenen und akzeptierten prognostischen Marker dar. Patienten, bei denen die präoperative systemische Therapie nicht zu einer pCR geführt hat, haben eine ungünstigere Prognose mit erhöhtem Rezidiv- und Mortalitätsrisiko.

Bis zu 62 % der Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, erleiden trotz adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv. Trotz des Wissens um die Bedeutung der pCR gab es bis dato für diese Patienten keine differenzierte Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Insgesamt hat die Sterblichkeit an Brustkrebs seit den 1990er Jahren abgenommen, dennoch ist Brustkrebs die häufigste Krebstodesursache (18.570 Todesfälle in 2016) bei Frauen.

Knapp über 90 % der Brustkrebsdiagnosen werden in einem frühen Stadium der Erkrankung gestellt, in welchem die Behandlung mit kurativer Zielsetzung erfolgt. Die Therapie umfasst die operative Entfernung des Tumors im Gesunden, sowie eine systemische Behandlung, welche ggf. durch eine postoperative Radiotherapie ergänzt wird.

Im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet von T-DM1 gibt es breite Zulassungen für verschiedene Chemotherapeutika sowie für zielgerichtete Anti-HER2-Therapien. Trotz der erheblichen Therapiefortschritte durch die adjuvante Anti-HER2-Therapie besteht gerade für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, aufgrund ihrer ungünstigen Prognose ein relevanter therapeutischer Bedarf.

Rezidive sind Hauptursachen für krankheitsbedingte Morbidität und Mortalität und bedeuten für die Patienten im Falle von Fernrezidiven den unumkehrbaren Übergang der Erkrankung in ein unheilbares Stadium.

Für diese Patienten konnte in der Studie KATHERINE gezeigt werden, dass die adjuvante Therapie mit T-DM1 das Risiko für Rezidiv oder Tod im Vergleich zur Standardtherapie mit Trastuzumab signifikant um 47 % senkt. Auch das Risiko für Fernrezidive wurde durch T-DM1 signifikant um 40 % reduziert.

Das Antikörper-Wirkstoffkonjugat T-DM1 kombiniert die zielgerichtete Antikörper-Therapie gegen HER2 mit einer selektiven zytotoxischen Therapie gegen die HER2+ Zielzellen.

T-DM1 bietet die therapeutische Option, die Prognose von Patienten mit HER2+ frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht haben, deutlich zu verbessern. Die adjuvante Therapie mit T-DM1 ermöglicht mehr Patienten ein Überleben ohne Rezidiv und ohne Übergang in die palliative Therapiesituation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	1.731 (701 – 2.972)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = Pathologische Komplettremission		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	Beträchtlicher Zusatznutzen	1.731 (701 – 2.972)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = Pathologische Komplettremission				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung	69.607,59 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive zusätzlicher GKV-Leistungen.
 HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; pCR = Pathologische Komplettremission

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ¹
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung*	Trastuzumab intravenös (Herceptin® i.v.) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	Erwachsene Patienten mit HER2+ Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung**	36.047,28 €
	*	Trastuzumab subkutan (Herceptin® s.c.) <i>Injektionslösung</i>	**	34.711,46 €
	*	Trastuzumab intravenös (Trazimera®) <i>Infusionslösungskonzentrat</i>	**	29.683,20 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten inklusive zusätzlicher GKV-Leistungen.

*Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung

**Erwachsene Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (also keine pCR erreicht haben) in adjuvanter Behandlung

HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; i.v = intravenös; pCR = Pathologische Komplettremission; s.c. = subkutan

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt (d. h. darauf vorbereitet ist, allergische/anaphylaktische Infusionsreaktionen zu behandeln und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist).

Diagnostik

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3 + oder einem Verhältnis von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von T-DM1 beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten eine Behandlung über insgesamt 14 Zyklen erhalten, es sei denn, es kommt zu einem Rezidiv oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität.

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden.

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von T-DM1 als 30-minütige Infusionen verabreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Infusionsrate von T-DM1 sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten. T-DM1 sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin erforderlich sein (siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Plan zur Dosisreduktion

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
Erste Dosisreduktion	3 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	2,4 mg/kg
Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion	Behandlung absetzen

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcyła (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit T-DM1 sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie T-DM1 erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von T-DM1 eine effiziente Kontrazeption durchführen. Die Anwendung von T-DM1 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Säuglinge sollten vor Beginn einer Behandlung mit T-DM1 abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal. Dieses muss folgende Dokumente beinhalten:

- Kadcyła Fachinformation
- Information für das medizinische Fachpersonal