

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab Emtansin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.11.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Die Bewertung erfolgte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Trastuzumab Emtansin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Teilpopulation a Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Strahlentherapie	Lapatinib + Capecitabin
Teilpopulation b Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabin	
Teilpopulation c Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline,	Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)	
Teilpopulation d Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt	Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab. Er zieht Lapatinib + Capecitabin als Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation heran. Da der pU die Abweichungen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht ausreichend begründet, wurde die Dossierbewertung mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs lagen keine relevanten Daten für einen Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit einer Strahlentherapie im Dossier vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Strahlentherapie nicht belegt.

Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab

Studiencharakteristika

Für die Bewertung lag eine relevante Studie vor, die EMILIA-Studie. Die Studie ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale Zulassungsstudie.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs oder mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, deren Erkrankung nach einer Vorbehandlung fortgeschritten war. Die Vorbehandlung musste dabei im adjuvanten oder inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastatischen Stadium der Erkrankung erfolgt sein sowie ein Taxan und Trastuzumab, jeweils allein oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff, umfasst haben. Die Krankheitsprogression sollte während oder unmittelbar nach einer Behandlung für lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs aufgetreten sein, oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie. Patienten mit metastasiertem Brustkrebs stellten in der Studie den überwiegenden Anteil der Studienpopulation dar. In die Studie wurden sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung mit Anthracyclinen eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung war nur die Teilpopulation der Patienten nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen relevant. Bezogen auf diese Teilpopulation wurden 605 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (303 Patienten) oder mit Lapatinib + Capecitabin (302 Patienten) zugeteilt. Die Wirkstoffe Trastuzumab Emtansin, Lapatinib und Capecitabin wurden in der Studie gemäß Zulassung eingesetzt.

Als patientenrelevante Endpunkte gingen das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse in die Nutzenbewertung ein. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert. Das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nach Beenden der Studienmedikation alle 3 Monate bis zum Tod, Studienabbruch oder Studienende erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die EMILIA-Studie als niedrig eingestuft, sodass grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden konnten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen sowie der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person bei einer grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte ebenfalls als hoch eingestuft.

Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben)

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Morbidität

Zur Morbidität lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin ist für die Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente, gemessen mittels TOI-PFB des FACT-B)

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Zusätzlich zeigte sich durch das Merkmal Ethnie ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für kaukasische Patienten ergibt sich daraus aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente). Für Patienten anderer Ethnien ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt ist ein geringerer oder größerer Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwere UE des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grades ≥ 3 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab Emtansin. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich daraus jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Für den Endpunkt Blutungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Der Anteil der Patienten mit schweren Diarrhoen (CTCAE-Grad ≥ 3) war unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin statistisch signifikant geringer im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Der Anteil der Patienten mit schwerem Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) war unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin statistisch signifikant geringer im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Für den Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Im Trastuzumab Emtansin-Arm traten aber keine Ereignisse des CTCAE-Grades 3 auf und lediglich 5 Patienten hatten ein Hand-Fuß-Syndrom leichteren Schweregrades (CTCAE-Grade 1 und 2). Aufgrund des großen Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen und der insgesamt geringen Ereignisraten im Trastuzumab Emtansin-Arm und aufgrund der Definitionen der CTCAE-Schweregrade für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom wurde davon ausgegangen, dass der Einfluss der fehlenden Verblindung den Effekt, auch in seinem Ausmaß, nicht infrage stellen kann. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom des CTCAE-Grades 3 daher ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline

Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline, lagen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anthracyclin [Doxorubicin, Epirubicin]) vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) nicht belegt.

Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt

Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt, lagen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Therapie) vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Therapie) nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs

Da für den Vergleich von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Strahlentherapie bei Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs keine Daten vorlagen, ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei dieser Teilpopulation nicht belegt.

Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab

In der Gesamtschau ergeben sich bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab positive und negative Effekte. Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Für die Abwägung erfolgt zunächst eine isolierte Betrachtung der positiven Effekte. Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt darüber hinaus für kaukasische Patienten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen liegen positive Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen vor. Dabei ergibt sich für Therapieabbrüche aufgrund von UE und für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 jeweils ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß, für Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) ist das Ausmaß des geringeren Schadens erheblich. Aufgrund des sehr großen Effekts beim Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) und aufgrund dessen, dass unter Trastuzumab Emtansin nahezu keine Ereignisse auftraten, liegt für diesen Endpunkt eine höhere Ergebnissicherheit vor, sodass sich hier ein Hinweis auf einen geringeren Schaden ergibt, dessen Ausmaß erheblich ist. In der Gesamtschau der positiven Effekte ist der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei diesem Endpunkt maßgebend für die Gesamteinschätzung.

Den positiven Effekten insgesamt gegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich in der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen beim Endpunkt Blutungen. Da es sich hierbei zu einem großen Teil um leichtere Fälle von Nasenbluten handelt, wird die Gesamteinschätzung hinsichtlich der positiven Effekte insgesamt nicht infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline

Da für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline, keine Daten zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) vorlagen, ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten nicht belegt.

Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt

Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt, lagen keine Daten zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell bestimmte Therapie unter

Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten nicht belegt.

Zusammenfassung

Für die 4 Teilpopulationen in der Bewertung von Trastuzumab Emtansin ergibt sich im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Trastuzumab Emtansin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Teilpopulation a Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Strahlentherapie	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation b Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabin	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Teilpopulation c Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline,	Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)	Zusatznutzen nicht belegt
Teilpopulation d Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt	Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe	Zusatznutzen nicht belegt
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.