

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat mit Schreiben vom 01.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

#### **Fragestellung**

Die Nutzenbewertung von Eribulin wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber einer

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin oder,
- falls geeignet, erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt lag 1 relevante Studie vor (EMBRACE). Diese Studie war eine randomisierte, offene, direktvergleichende Zulassungsstudie, in die erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen waren. Für die vorliegende Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU waren lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation der EMBRACE-Studie relevant. Der ausschlaggebende Grund dafür war, dass die Patientinnen der Vergleichsgruppe der Studie nicht ausschließlich die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhielten, sondern auch die Gabe darüber hinaus gehender Therapien möglich war. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hätten bzw. haben. Für alle Patientinnen wurde bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie sind somit grundsätzlich möglich. Solche Analysen wurden vom pU in seiner Bewertung zwar nicht vorgelegt, lagen für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch in den Unterlagen zur EMBRACE-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial der EMBRACE-Studie wurde auf Studien- und Endpunktebene jeweils als niedrig eingeschätzt.

### **Gesamtüberleben**

Für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben lagen Daten für die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe vor, die bei Zuordnung zur Vergleichsgruppe Capecitabin, Vinorelbin oder die vorangegangene Taxan- oder Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten hätten bzw. haben. Die Ergebnisse für die Patientinnen, die nach Wahl des Arztes 5-Fluorouracil erhalten hätten bzw. haben, wurden in der Studie nicht separat ausgewertet. Den Angaben zur Studie ist jedoch zu entnehmen, dass lediglich 1 Patientin der Vergleichsgruppe 5-Fluorouracil erhalten hat, woraus sich kein relevanter Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie ergibt.

Es liegen Ergebnisse zu 2 Auswertzeitpunkten vor. Der 1. Auswertzeitpunkt war a priori nach 411 Todesfällen (ca. 54 %) geplant. Als 2. Auswertzeitpunkt wurde seitens der Zulassungsbehörde der Zeitpunkt nach 75 % Todesfällen gefordert, um einen längeren Zeitraum zu betrachten. Für die Nutzenbewertung wurden beide Auswertzeitpunkte herangezogen.

Die zusammenfassenden Analysen für die Patientinnen der relevanten Teilpopulation zeigten zu beiden Auswertzeitpunkten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings wiesen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Eine zusammenfassende Aussage zu allen Wirkstoffen erschien daher nicht sinnvoll. Bei Betrachtung der Analysen fiel auf, dass die Ursache der Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden kann, erneut eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen zu erhalten. Ausgehend von dieser Beurteilung wurden die Patientinnen der relevanten Teilpopulation der EMBRACE-Studie in die folgenden 2 Untergruppen eingeteilt: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, und Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen. Für diese Untergruppen erfolgten separate Auswertungen. Die Ergebnisse dieser Analysen waren jeweils homogen.

Für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, waren die Ergebnisse beider Auswertzeitpunkte nicht statistisch signifikant. Für diese Untergruppe ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ergab sich zum 1. Auswertzeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Eribulin, zum 2. Auswertzeitpunkt war das Ergebnis hingegen nicht mehr statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit einem Taxan oder Anthrazyklin behandelt werden können.

### **Lebensqualität**

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

### **Nebenwirkungen**

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der EMBRACE-Studie und somit auch nicht für die genannten Untergruppen der Patientinnen vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie wurden ergänzend dargestellt, um einen Eindruck zum möglichen Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich jeweils ein Unterschied zuungunsten von Eribulin. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant.

Der Anteil der Patientinnen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten, unterschied sich zwischen der Eribulin- und der Vergleichsgruppe nicht maßgeblich. Das Ergebnis war jeweils nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Eribulin wie folgt bewertet:

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens sind folgende 2 Patientengruppen separat zu betrachten:

- **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:** Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.
- **Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen:** Für diese Patientengruppe zeigen sich keine positiven Effekte von Eribulin. Ein größerer Schaden von Eribulin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe zum Komplex

Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Damit kann auch ein geringerer Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.