

IQWiG-Berichte – Nr. 214

Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-01
Version: 1.0
Stand: 28.03.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.11.2013

Interne Auftragsnummer:

A14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Rolf Kreienberg, Universitätsfrauenklinik Ulm

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Corinna Kiefer
- Alexander Mensch
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Trastuzumab Emtansin, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Ado-Trastuzumab Emtansine, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	11
2.3.2 Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	12
2.3.2.1 Eingeschlossene Studien.....	12
2.3.2.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.3 Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	21
2.3.4 Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt.....	21
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	22
2.4.2 Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	22
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	24
2.4.2.3 Ergebnisse.....	24
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	29
2.4.3 Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	32

2.4.4	Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt.....	32
2.5	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
2.5.1	Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs.....	33
2.5.2	Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	33
2.5.2.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.5.3	Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	37
2.5.4	Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt.....	37
2.5.5	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	38
2.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	39
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	40
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	40
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	41
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	41
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	42
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	46
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	46
2.7.2.3.2	Studienpool	49
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	50
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.7.2.4.3	Ergebnisse	55
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	60
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	60
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	60
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	61
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	62
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	62
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	62
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	62
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	62
3	Kosten der Therapie	63
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	63
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	63
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	63
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	63
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	67
3.2.3	Kosten.....	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	68
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	69
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	70
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	70
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	70
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	71
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	71
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	73

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
6	Literatur	78
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	81
	Anhang B – Zusätzliche Tabellen zu Nebenwirkungen.....	83
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Trastuzumab Emtansin.....	3
Tabelle 3:Trastuzumab Emtansin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	9
Tabelle 4: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Trastuzumab Emtansin.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	18
Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	20
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	20
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin	23
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	24
Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	25
Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	26
Tabelle 15: Subgruppen: Endpunkt Zeit bis Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Ethnie (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilpopulation b): Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	34
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin (Teilpopulation b)	36
Tabelle 18:Trastuzumab Emtansin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	38
Tabelle 19: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Trastuzumab Emtansin.....	40

Tabelle 20: Subgruppenanalysen nach dem Merkmal vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	52
Tabelle 21: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation.....	65
Tabelle 22: Trastuzumab Emtansin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	72
Tabelle 23: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	73
Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient.....	74
Tabelle 25: Nebenwirkungen, naive Proportionen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	83
Tabelle 26: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	84
Tabelle 27: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	86
Tabelle 28: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) – SUE, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	88
Tabelle 29: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) – UE, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und zu Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	89
Tabelle 30: Definition der Schweregrade nach CTCAE für das Hand-Fuß-Syndrom.....	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben, Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	81
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin.....	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAS	Diarrhea Assessment Scale
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
ER	estrogen receptor (Östrogen Rezeptor)
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
i. v.	intravenös
LABC	locally advanced breast cancer (lokal fortgeschrittener Brustkrebs)
mBC	metastatic breast cancer (metastasierter Brustkrebs)
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrate)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Progesteron Rezeptor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI-PFB	Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet 4 Teilpopulationen ab, für die er jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Die Patientengruppen sind unter der Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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 betrachtet die gesamte Zielpopulation, für die er als Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin heranzieht. Dennoch betrachtet er zusätzlich – und nach eigenen Angaben lediglich vollständigkeitshalber – die in Tabelle 4 genannten Teilpopulationen jeweils gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU die Abweichungen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht ausreichend begründet (siehe Abschnitt 2.7.1), wurde die Dossierbewertung mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab Emtansin (bis zum 01.10.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 03.10.2013)
- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 14.11.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.10.2013)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.10.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- bibliografische Literaturrecherche zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 16.01.2014)
- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 16.01.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 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 lag keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die EMILIA-Studie (siehe Abschnitt 2.3.2.1) auf Basis der Gesamtpopulation in seine Bewertung einschließt und den Zusatznutzen von

Trastuzumab Emtansin für die gesamte Zielpopulation ableitet. Für die Teilpopulation der Patienten mit einem HER2-positiven lokal fortgeschrittenen, inoperablen Brustkrebs legt er darüber hinaus keine separaten Auswertungen vor.

2.3.2 Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab

2.3.2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 5 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
EMILIA	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			

In die EMILIA-Studie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin sind fast ausschließlich Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab eingeschlossen worden. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten (605 von 991 Patienten, 61,0 %) hatte auch eine vorangegangene Behandlung mit Anthracyclinen erhalten. Diese Patienten entsprechen damit der Teilpopulation b des G-BA (siehe Abschnitt 2.2). Im Dossier liegen separate Auswertungen für diese Teilpopulation vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lapatinib + Capecitabin) bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab auf Basis dieser Teilpopulation der EMILIA-Studie bewertet.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die EMILIA-Studie auf Basis der Gesamtpopulation in seine Bewertung einschließt und den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für die gesamte Zielpopulation ableitet. Er stellt zwar zusätzlich die Daten für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab dar, leitet Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für diese Teilpopulation jedoch lediglich der Vollständigkeit halber ab.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die EMILIA-Studie zur Nutzenbewertung bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMILIA	RCT, offen, aktiv kontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorangegangene Therapie gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Behandlung erhalten haben, oder die ein Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben	Trastuzumab Emtansin (N = 495) Lapatinib + Capecitabin (N = 496) Davon relevante Teilpopulation mit Anthracyclin-Vorbehandlung: Trastuzumab Emtansin (n = 303) Lapatinib + Capecitabin (n = 302)	Behandlungsdauer: bis Krankheitsprogression, Tod oder Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Beobachtungsdauer: nach Beendigung der Studienbehandlung 3-monatliche Nachbeobachtung bis zum Tod	213 Zentren in Asien, Europa, Nordamerika, Südamerika, Neuseeland Studienstart 02/2009 – laufend 1. Datenschnitt 01/ 2012 nach ca. 508 PFS-Ereignissen, finale Analyse des PFS, Interim-Analyse des Gesamtüberlebens, Analyse der unerwünschten Ereignisse 2. Datenschnitt 07/2012 nach 316 Todesfällen, geplant aufgrund der Ergebnisse des 1. Datenschnittes, finale Analyse des Gesamtüberlebens, zusätzliche Analyse des PFS und der unerwünschten Ereignisse	Primär: PFS, Gesamtüberleben Sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>HER2: human epidermal growth factor receptor 2; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
EMILIA	Trastuzumab Emtansin: 3,6 mg/kg als i.v.- Infusion alle 3 Wochen	Lapatinib: 1250 mg oral, einmal täglich als kontinuierliche Dosis Capecitabin: 1000 mg/m ² oral, zweimal täglich an den Tagen 1–14 eines 21 Tage-Zyklus	Begleitmedikationen, die für die Sicherheit und das Wohlergehen des Patienten notwendig sind, lagen im Ermessen des Prüfarztes, einschließlich Bisphosphonate. Ausgeschlossen waren zugelassene oder experimentelle Therapien zur Behandlung des Brustkrebses, einschließlich cytotoxische Chemotherapie, Immuntherapie, Hormontherapie (Ausnahme Megestrolacetat), biologische Agenzien (Ausnahme G-CSF und ESA); Radiotherapie (Ausnahme zur Behandlung schmerzender Knochenmetastasen). Prämedikation gegen Übelkeit und Angstzustände war erlaubt, wenn sie durch den Prüfarzt als geeignet eingeschätzt wurden. Vermieden werden sollen Wirkstoffe, die nach den jeweiligen Fachinformationen mit den Studienmedikationen wechselwirken.
ESA: Erythropoese-stimulierende Substanzen (erythropoiesis-stimulating agents); G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (granulocyte colony-stimulating factor); i. v.: intravenös			

Die EMILIA-Studie ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale Zulassungsstudie der Phase III zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin. Die Studie wird derzeit in der 3. Studienphase (nach der final-konfirmatorischen Analyse des Gesamtüberlebens) weitergeführt. Sie wurde in 213 Zentren in Asien, Europa, Nordamerika, Südamerika und Neuseeland durchgeführt.

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 erfolgen sowie ein Taxan und Trastuzumab, jeweils allein oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff, umfassen. Die Krankheitsprogression sollte während oder unmittelbar nach einer Behandlung für lokal fortgeschrittenen Brustkrebs 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 (insgesamt 976 von 991 Patienten, 98,5 %). Die Patienten sollten zum Beginn der Studie einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1

aufweisen. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Trastuzumab Emtansin wurden hinsichtlich der Patientenpopulation insgesamt als erfüllt angesehen.

Für die vorliegende Fragestellung (Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Trastuzumab und Taxanen) war nur eine Teilpopulation der EMILIA-Studie relevant. In die Studie wurden sowohl Patienten mit als auch ohne Vorbehandlung mit Anthracyclinen eingeschlossen. Nur für Patienten mit Anthracyclin-Vorbehandlung stellte Lapatinib + Capecitabin die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Aus diesem Grund wurde ausschließlich diese Teilpopulation betrachtet, die ca. 61 % der Gesamtpopulation der Studie ausmacht.

Insgesamt wurden in der EMILIA-Studie 991 Patienten randomisiert und im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (495 Patienten) oder mit Lapatinib + Capecitabin (496 Patienten) zugeteilt. Bezogen auf die relevante Teilpopulation waren dies insgesamt 605 Patienten, 303 im Trastuzumab Emtansin-Arm und 302 im Lapatinib + Capecitabin-Arm. Die Patienten wurden nach Region, Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs oder metastasiertem Brustkrebs und Art der Erkrankung (viszeral, nicht viszeral) stratifiziert. Die Art der Erkrankung wurde bei Randomisierung durch die Prüfarzte eingeschätzt. Eine viszerale Erkrankung wurde dabei als Befall von Lunge und Leber definiert. Aufgrund des Auftretens von Fehlklassifikationen wurde eine verblindete Beurteilung der Art der Erkrankung auf Basis der Bildgebung zu Studienbeginn durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC, independent review committee) durchgeführt. Diese unabhängige Bewertung war Grundlage für eine Reklassifikation der Patienten. Neben der oben genannten Definition für eine viszerale Erkrankung wurde zusätzlich post-hoc eine erweiterte Definition für eine viszerale Erkrankung festgelegt. Diese umfasste den Befall von Lunge und Leber sowie das Vorliegen von Aszites oder Pleuraergüssen.

Die Wirkstoffe Trastuzumab Emtansin, Lapatinib und Capecitabin wurden in der Studie gemäß Zulassung eingesetzt. Patienten im Trastuzumab Emtansin-Arm erhielten 3,6 mg/kg i. v. alle 3 Wochen. Lapatinib wurde in einer kontinuierlichen Dosierung von 1250 mg einmal täglich oral eingenommen. Capecitabin wurde in einer Dosis von 1000 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich oral über 2 Wochen eingenommen, gefolgt von 1 Woche Pause. Laut den Fachinformationen von Trastuzumab Emtansin, Lapatinib und Capecitabin sind beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen teilweise Dosisreduzierungen bzw. der Abbruch der Behandlung vorgeschrieben [3-5]. Diese sind in der Studie weitgehend umgesetzt. Das Vorgehen beim Auftreten von schweren Leberfunktionsstörungen bei der Behandlung mit Lapatinib weicht jedoch von den Vorgaben der Fachinformation ab. Während laut Studienprotokoll eine Reduzierung der Dosierung auf 750 mg erfolgen sollte, ist laut Fachinformation der Abbruch der Behandlung empfohlen. In der EMILIA-Studie fanden jedoch in der Lapatinib + Capecitabin-Gruppe keine Dosisreduktionen wegen schwerer Leberfunktionsstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3) statt.

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin beziehungsweise mit Lapatinib + Capecitabin wurde bis zum Auftreten entweder einer Krankheitsprogression (definiert nach RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]), Tod oder nach Entscheidung von Arzt oder Patient fortgeführt. Patienten, die Lapatinib + Capecitabin nahmen, konnten bei Toxizität einen der beiden Wirkstoffe dauerhaft absetzen, ohne die Studie verlassen zu müssen. Dies betraf jedoch nur einen geringen Anteil der Patienten. In der Gesamtpopulation der Studie brachen 17 (3,4 %) Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) die Behandlung mit Capecitabin ab, 6 (1,2 %) Patienten die Behandlung mit Lapatinib.

In der Studie wurden das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben als ko-primäre Endpunkte erhoben. Von diesen ging das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung ein. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. 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.

Während der Studie wurden 2 Datenschnitte durchgeführt. Der 1. Datenschnitt (durchgeführt im Januar 2012) war nach 508 Fällen von Krankheitsprogression geplant, jedoch erst nach Einschluss des letzten Patienten in die Studie. Zu diesem Zeitpunkt wurden die final-konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) und die erste Interimsanalyse des ko-primären Endpunkts Gesamtüberleben durchgeführt. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens war ursprünglich nach 632 Todesfällen geplant. Da aber bereits beim 1. Datenschnitt eine starke Tendenz beim Gesamtüberleben gesehen wurde, wurde gemäß eines Protokollamendments im Juli 2012 ein 2. Datenschnitt durchgeführt, auf dem die 2. Interimsanalyse des Gesamtüberlebens beruht. Diese Analyse war zugleich die final-konfirmatorische Analyse des Gesamtüberlebens, da zu diesem Zeitpunkt die präspezifizierte Signifikanzgrenze unterschritten wurde. Nach diesem Zeitpunkt konnten Patienten aus dem Vergleichsarm zu einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin wechseln (Cross-over). Diese letzte Studienphase wird voraussichtlich im ersten Quartal 2014 enden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Datenschnitt vom Juli 2012 maßgeblich, da er den größtmöglichen Beobachtungszeitraum abdeckt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für einen Teil der Endpunkte die Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt vorlegt, seine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Endpunkt auf den Ergebnissen zum 1. Datenschnitt basiert.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab, (Teilpopulation b des G-BA) in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Charakteristika Kategorie	Trastuzumab Emtansin N = 303	Lapatinib + Capecitabin N = 302
EMILIA		
Alter [Jahre]: MW (SD)	51 (10)	52 (10)
Geschlecht: [w / m], %	100 / 0	99 / 1
Zeit zwischen Diagnose des LABC / mBC und Randomisierung [Monate], MW (SD)	24 (25)	26 (28)
ECOG-PS, n (%)		
0	189 (62,4)	195 (64,6)
1	113 (37,3)	102 (33,8)
Unbekannt	1 (0,3)	5 (1,7)
Art der Erkrankung (Einschätzung des IRC) ^a , n (%)		
Viszeral	212 (70,0)	200 (66,2)
Nicht viszeral	91 (30,0)	102 (33,8)
Region, n (%)		
USA	63 (20,8)	56 (18,5)
Westeuropa	100 (33,0)	107 (35,4)
Asien	50 (16,5)	50 (16,6)
Andere	90 (29,7)	89 (29,5)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	228 (75,2)	226 (74,8)
Asiatisch	55 (18,2)	56 (18,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	10 (3,3)	10 (3,3)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	4 (1,3)	7 (2,3)
Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner	1 (0,3)	2 (0,7)
Unbekannt	5 (1,7)	1 (0,3)
Menopausaler Status bei Erstdiagnose, n (%)		
Prämenopausal	146 (48,2)	150 (49,7)
Perimenopausal	12 (4,0)	12 (4,0)
Postmenopausal	105 (34,7)	107 (35,4)
Unbekannt	29 (9,6)	26 (8,6)
Nicht anwendbar	11 (3,6)	7 (2,3)
Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC		
0-1	164 (54,1)	174 (57,6)
> 1	139 (45,9)	128 (42,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Trastuzumab Emtansin N = 303	Lapatinib + Capecitabin N = 302
Vorangegangene systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC, n (%)		
Ja	261 (86,1)	256 (84,8)
Nein ^b	42 (13,9)	46 (15,2)
Studienabbrecher ^{c, d} , n (%)	187 (37,8)	235 (47,4)
Therapieabbrecher ^{c, e}	391 (79,0)	441 (88,9)
<p>a: Das a priori festgelegte Merkmal Art der Erkrankung wurde im Verlauf der Studie auf Basis der Bildgebung zu Studienbeginn erneut bewertet (siehe auch Abschnitt 2.3.2.2). Viszerale Erkrankung wurde dabei definiert als Befall von Lunge oder Leber sowie dem Vorliegen von Aszites oder Pleuraergüssen.</p> <p>b: Patienten haben die vorherige systemische Krebstherapie in einem früheren Stadium als dem metastasierten Stadium erhalten.</p> <p>c: Daten für die Gesamtpopulation der Studie (alle randomisierten Patienten; 495 Patienten im Trastuzumab-Arm und 496 Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm)</p> <p>d: Dabei brachen 149 (30,1 %) Patienten im Trastuzumab Emtansin-Arm und 183 (36,9 %) Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm die Studie ab, weil sie verstarben.</p> <p>e: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression. Ca. 66 % unter Trastuzumab Emtansin und ca. 69 % unter Lapatinib + Capecitabin brachen aufgrund dessen die Therapie ab.</p> <p>Amerik.: Amerikanisch; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC: independent review committee; LABC: lokal fortgeschrittener Brustkrebs (locally advanced breast cancer); mBC: metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer); MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; w: weiblich</p>		

In die Studie wurden sowohl Frauen als auch Männer eingeschlossen. Allerdings war der Anteil der Männer sehr gering (kein Patient in der Trastuzumab Emtansin-Gruppe und 3 (1,0 %) Patienten in der Vergleichsgruppe). Die Patientencharakteristika waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Im Mittel waren die Patienten rund 52 Jahre alt. Die Zeit seit der Diagnose der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung betrug im Mittel 24 beziehungsweise 26 Monate. Zum großen Teil lag eine viszerale Erkrankung vor (ca. 68 %). Die Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus westlichen Ländern und waren daher überwiegend kaukasischer Herkunft. Etwa 63 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0, etwa 36 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 1. Etwa 85 % der Patienten hatten bereits eine systemische Krebstherapie gegen den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebs erhalten, die übrigen 15 % hatten die systemische Krebstherapie in einem früheren Stadium erhalten.

In der Gesamtpopulation der Studie brachen weniger Patienten unter Trastuzumab Emtansin die Studie dauerhaft ab (etwa 38 % im Trastuzumab Emtansin-Arm und etwa 47 % im Lapatinib + Capecitabin-Arm). Dabei sind auch die Patienten erfasst, die verstarben (30,1 % unter Trastuzumab Emtansin und 36,9 % unter Lapatinib + Capecitabin). Auch der Anteil der Patienten, die die Therapie abbrachen war geringer unter Trastuzumab Emtansin (etwa 79 %

der Patienten unter Trastuzumab Emtansin und etwa 89 % der Patienten unter Lapatinib + Capecitabin). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war dabei eine Krankheitsprogression.

Tabelle 9 zeigt Angaben zum Studienverlauf.

Tabelle 9: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Trastuzumab Emtansin N = 495	Lapatinib + Capecitabin ^a N = 496
EMILIA		
Beobachtungsdauer ^{b, c} [Monate], Median (Min-Max)	19,1 (0 - 40,3)	18,6 (0 - 41,2)
Behandlungsdauer ^b [Monate], Median (Min-Max)	7,6 (0 - 34,8)	5,5 (0 - 33,3) ^d / 5,3 (0 - 33,3) ^e
a: Die Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin konnte in der Studie einzeln abgebrochen werden b: Daten für die Gesamtpopulation der Studie c: Die Beobachtungsdauer betrifft die Endpunkte zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. d: Mediane Behandlungsdauer für Lapatinib e: Mediane Behandlungsdauer für Capecitabin Max: Maximum; Min: Minimum		

Die mediane Behandlungsdauer war im Trastuzumab-Emtansin-Arm länger als im Lapatinib-Capecitabin-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität war dagegen in beiden Armen vergleichbar. Für die tatsächliche Beobachtungsdauer zu unerwünschten Ereignissen lagen keine Angaben vor. Wegen der geplanten Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen wird für diese Endpunkte eine mediane Beobachtungszeit von 8 bis 9 Monaten (Trastuzumab Emtansin) und 6 bis 7 Monaten (Lapatinib, Capecitabin) angenommen. Sie beträgt damit im Vergleichsarm zwischen 67 % und 88 % derjenigen im Trastuzumab Emtansin-Arm.

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMILIA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die EMILIA-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Endpunktspezifische Einschränkungen, die sich unter anderem durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline, lag keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anthracycline vor.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die EMILIA-Studie (siehe Abschnitt 2.3.2.1) auf Basis der Gesamtpopulation in seine Bewertung einschließt und den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für die gesamte Zielpopulation ableitet. Er stellt zwar zusätzlich die Daten der Patienten aus der EMILIA-Studie dar, die zuvor noch keine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten hatten (386 von 991 Patienten, 39,0 %). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Lapatinib + Capecitabin) entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegt wurde (Anthracycline [Doxorubicin, Epirubicin]). Aussagen zum Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA waren somit für diese Teilpopulation nicht möglich.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sind, für die aber eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt, lag ebenfalls keine relevante Studie im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie vor, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Gruppe festgelegt hat.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die EMILIA-Studie (siehe Abschnitt 2.3.2.1) auf Basis der Gesamtpopulation in seine Bewertung einschließt und den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für die gesamte Zielpopulation ableitet. Der pU legt zwar eine Auswertung der Daten zu der Teilpopulation der Patienten der EMILIA-Studie, die zuvor keine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten hatten und nach Angaben des pU auf Basis der dokumentierten medizinischen Anamnese und Vorerkrankungen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Kontraindikation gegen eine Behandlung mit Anthracyclinen haben (14 der 386 Patienten, 3,6 %). Jedoch entspricht die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Lapatinib + Capecitabin) nicht der vom G-BA für diese Teilpopulation festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie). Aussagen zum

Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA waren somit nicht möglich.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-E des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Für die Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs lagen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Strahlentherapie) des G-BA vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei diesen Patienten nicht belegt.

2.4.2 Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung zur Teilpopulation der Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab, gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels des Trial-Outcomes Index-Physical/Functional/Breast [TOI-PFB] des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapie – Breast Cancer [FACT-B])
 - Zeit bis zur Verschlechterung
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Blutungen
 - Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte beziehungsweise abweichende Operationalisierungen herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zu diesen Endpunkten gehören das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) und patientenberichtete Diarrhoen, erhoben mittels Diarrhea Assessment Scale (DAS), als Morbiditätsendpunkte, sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels der Subskala TOI-PFB des FACT-B. Die Endpunkte PFS und ORR werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (beide Endpunkte wurden ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft adäquat dargelegt wurde. Statt des Endpunkts patientenberichtete Diarrhoen wurden als UE erhobene Diarrhoen (CTCAE-Grad ≥ 3) in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen, da diese besser geeignet sind, schwere Diarrhoen abzubilden. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen, sodass die Verbesserung nicht zusätzlich betrachtet wurde. Die Auswahl der spezifischen Nebenwirkungen Blutungen, Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom erfolgte auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der EMILIA-Studie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Weitere Erklärungen zur Auswahl der Endpunkte sind in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Morbidität	Zeit bis Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	Blutungen	Diarrhoe CTCAE-Grad ≥ 3	Hand-Fuß-Syndrom CTCAE-Grad 3
EMILIA	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Gemessen mittels der Subskala TOI-PFB des Fragebogens FACT-B. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um 5 Punkte des TOI-PFB Scores.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI PFB; Trial Outcomes Index – Physical / Functional / Breast; UE: unerwünschtes Ereignis

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie	Studieebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Zeit bis Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^a	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	Blutungen	Diarrhoe CTCAE-Grad ≥ 3	Hand-Fuß-Syndrom CTCAE-Grad 3
EMILIA	N	N	H	H	H	H	H	H	H

a: Gemessen mittels der Subskala TOI-PFB des Fragebogens FACT-B. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um 5 Punkte des TOI-PFB Scores.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; H: hoch; N: niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TOI PFB; Trial Outcomes Index – Physical / Functional / Breast; UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Auch dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen 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 als hoch eingestuft. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der die Endpunkte zu Nebenwirkungen als potenziell niedrig verzerrt einstuft. Weitere Erklärungen dazu sind in Abschnitt 2.7.2.4.2 zu finden.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.3 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zum Vergleich Trastuzumab Emtansin und Lapatinib + Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab (Teilpopulation b) zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die EMILIA-Studie nicht erfüllt (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.8.1). Aus den Daten der Studie konnten daher maximal Hinweise abgeleitet werden.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität befinden sich in Anhang A.

Tabelle 13: Ergebnisse zu Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p- Wert
<i>Datenschnitt Juli 2012</i>						
EMILIA						
Mortalität						
Gesamtüberleben	303	30,9 [25,4; n. a.]	302	23,7 [20,9; 33,9]	0,70 [0,53; 0,92] ^a	0,010
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente)						
Zeit bis zur Verschlechterung ^b	277	6,6 [5,4; 8,9]	278	5,5 [4,2; 6,9]	0,80 [0,65; 0,999] ^a	0,0495
a: Stratifiziert nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC (0-1, > 1) und Art der Erkrankung (viszeral, nicht viszeral). b: Gemessen mittels der Subskala TOI-PFB des Fragebogens FACT-B. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um 5 Punkte des TOI-PFB Scores. FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LABC: lokal fortgeschrittener Brustkrebs (locally advanced breast cancer); mBC: metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. a.: nicht ausgewertet oder nicht auswertbar; TOI-PFB: Trial Outcomes Index – Physical / Functional / Breast; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen zusammen. In Tabelle 25 im Anhang B sind zusätzliche Informationen zu den naiven Proportionen der Ereignisse dargestellt.

Das Odds Ratio (OR) bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet. Dieser Fall trat beim Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom auf, bei dem die Ereigniszahlen im Trastuzumab Emtansin-Arm sehr gering ($\leq 1\%$) waren.

Tabelle 14: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin
	N	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert
<i>Datenschnitt Juli 2012</i>					
EMILIA					
Nebenwirkungen					
SUE	300	k. A.	297	k. A.	0,85 [0,59; 1,23] 0,386 ^a
Therapieabbrüche aufgrund von UE	300	k. A.	297	k. A.	0,50 [0,29; 0,87] 0,013 ^a
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^b	300	k. A.	297	k. A.	0,61 [0,48; 0,77] < 0,001 ^a
Blutungen ^c	300	k. A.	297	k. A.	2,17 [1,52; 3,10] < 0,001 ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) ^d	300	7 (2,3)	297	59 (19,9) ^e	0,12 [0,05; 0,25] ^e < 0,001 ^f
Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) ^g	300	0	297	53 (17,8)	Peto-OR ^h 0,11 [0,06; 0,19] < 0,001 ^f
<p>a: Eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>b: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht maßgeblich auf UE des CTCAE-Grades 3 (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,48; 0,76]); p < 0,001 [p-Wert aus eigener Berechnung, asymptotisch]).</p> <p>c: Beruht auf den Standardisierten MedDRA Queries (SMQ) „Haemorrhage Laboratory Terms“ (narrow) und „Haemorrhage Terms (excluding laboratory terms)“ (wide). Zum SMQ „Haemorrhage Laboratory Terms“ traten keine Ereignisse auf. Blutungsereignisse sind überwiegend leichte UE der CTCAE-Grade 1 und 2.</p> <p>d: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht maßgeblich auf UE des CTCAE-Grades 3. Für die Gesamtrate der Diarrhoen (CTCAE-Grade 1-5) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenso ausgeprägt (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,12; 0,20]; p < 0,001 [p-Wert aus eigener Berechnung, asymptotisch])</p> <p>e: Eigene Berechnung</p> <p>f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>g: Für die Gesamtrate des Hand-Fuß-Syndroms (CTCAE-Grade 1-3) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenso ausgeprägt (HR [95 %-KI]: 0,02 [0,01; 0,04]; p < 0,001 [p-Wert aus eigener Berechnung, asymptotisch])</p> <p>h: Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einem Behandlungsarm.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der EMILIA-Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten zur Morbidität vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin ist für die Morbidität nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der Endpunkte PFS, ORR und patientenberichtete Diarrhoen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

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

Zeit bis zur Verschlechterung

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Für diesen Endpunkt liegt ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor.

Zusätzlich zeigte sich durch das Merkmal Ethnie ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für kaukasische Patienten ergibt sich daraus aufgrund des 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.

Der Zusatznutzen wurde ausschließlich für die physisch / funktionale Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt, da nur diese Komponenten in die TOI-PFB Subskala des FACT-B eingehen. Analysen zum Einfluss von Trastuzumab Emtansin auf psychosoziale Komponenten oder auf den Gesamtscore des FACT-B wurden nicht vorgelegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der EMILIA-Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt beansprucht und die Subgruppe nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Therapieabbrüche aufgrund von UE und schwere UE des CTCAE-Grades ≥ 3 zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trastuzumab Emtansin. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte ergibt sich daraus jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Blutungen

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

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einbezieht.

Diarrhoen (CTCAE-Grad ≥ 3)

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. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der Behandlungsgruppen (die mediane Beobachtungszeit im Vergleichsarm liegt bei 67 % bis 88 % derjenigen im Trastuzumab Emtansin-Arm) stellen die über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken (RR), die der pU vorlegt, in dieser Situation keine adäquate Auswertung dar. Da sich jedoch bei diesem Endpunkt ein Vorteil von Trastuzumab Emtansin zeigte, kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Trastuzumab Emtansin eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Trastuzumab Emtansin ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Trastuzumab Emtansin bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen

geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einbezieht.

Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)

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. Auch bei diesem Endpunkt stellen die vom pU über naive Proportionen geschätzten RR aufgrund der beim Endpunkt Diarrhoen genannten Aspekte in dieser Situation keine adäquate Auswertung dar. Da sich jedoch hier ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Trastuzumab Emtansin zeigte, kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung ein größerer Schaden von Trastuzumab Emtansin ausgeschlossen werden. Auch hier ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Trastuzumab Emtansin bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass im Trastuzumab Emtansin-Arm keine Ereignisse des CTCAE-Grades 3 auftraten und lediglich 5 Patienten ein Hand-Fuß-Syndrom leichteren Schweregrades (CTCAE-Grade 1 und 2) hatten. Selbst wenn diese wenigen Ereignisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Prüferärzte fälschlicherweise als nicht schwer eingestuft worden wären, kann dieser Effekt zugunsten von Trastuzumab Emtansin nicht wesentlich verändert werden. Auf der anderen Seite stellt das Hand-Fuß-Syndrom eine bekannte und laut Fachinformation sehr häufig auftretende Nebenwirkung der Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin dar. Somit ist eine Fehleinschätzung des Schweregrades der bei den Patienten im Vergleichsarm aufgetretenen Ereignisse eher wahrscheinlich. Es müssten jedoch mehr als die Hälfte der Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm mit Hand-Fuß-Syndrom mit CTCAE-Grad 3 fehlklassifiziert sein, damit der beobachtete Effekt nicht mehr in einem erheblichen Bereich ist. Aufgrund der Definitionen der CTCAE-Schweregrade für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (siehe Tabelle 30 im Anhang B) wird darüber hinaus 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.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der diesen Endpunkt nicht in seine Bewertung einbezieht.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterschiede zwischen den Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren untersucht:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch / asiatisch / andere)
- Region (USA / Westeuropa / andere)
- ECOG-PS (0 / 1)
- Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (0–1/ >1)
- Vorangegangene systemische Krebstherapie gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (ja / nein)
- Hormonrezeptorstatus (Progesteronrezeptor positiv [PR+] und/oder Östrogenrezeptor positiv [ER+] / Progesteronrezeptor negativ [PR-] und Östrogenrezeptor negativ [ER-])

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Subgruppenanalysen zu allen oben genannten Merkmalen lagen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen im Dossier lediglich Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Ethnie und Region vor. Diese wurden aber lediglich anhand der über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken durchgeführt und nicht anhand der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Überlebenszeitanalysen (Hazard Ratios). Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht verwertbar.

Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach dem Merkmal Ethnie sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Subgruppen: Endpunkt Zeit bis Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Merkmal Ethnie (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
EMILIA						
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
Ethnie						
kaukasisch	209	8,3 [5,6; 11,7]	205	4,5 [3,5; 6,4]	0,66 [0,51; 0,86]	0,002
asiatisch + andere ^a	68	k. A.	73	k. A.	1,47 [0,95; 2,26]	0,081
<i>asiatisch</i>	<i>50</i>	<i>3,0 [2,8; 5,6]</i>	<i>54</i>	<i>4,8 [2,8; 8,1]</i>	<i>1,36 [0,84; 2,18]</i>	<i>0,200</i>
<i>andere^b</i>	<i>18</i>	<i>5,7 [2,8; 8,1]</i>	<i>19</i>	<i>n. a. [4,1; k. A.]</i>	<i>2,05 [0,75; 5,56]</i>	<i>0,152</i>
					Interaktion ^c :	0,004
<i>kursive Darstellung: Subgruppen (aus primären Subgruppenanalysen), die zusammengefasst wurden; siehe auch nachfolgenden Text</i>						
a: Zusammenfassung der Gruppen „asiatisch“ und „andere“, da bei paarweisem Vergleich keine Heterogenität nachweisbar war, siehe auch nachfolgenden Text; alle Werte eigene Berechnung						
b: Die Subgruppe umfasst Schwarze, Afroamerikaner, amerikanische Indianer, Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis, weitere pazifische Inselbewohner sowie Patienten unbekannter Ethnie.						
c: Interaktionstest bezogen auf ursprüngliche Subgruppen (kaukasisch, asiatisch, andere).						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet oder nicht auswertbar						

Bei den Subgruppenanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte die Untersuchung für das Merkmal Ethnie über alle 3 Subgruppen einen Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,004$). Die paarweisen Vergleiche der hinsichtlich der jeweiligen Effektschätzer benachbarten Subgruppen ergaben, dass zwischen kaukasischen und asiatischen Patienten ebenfalls ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag (Interaktionstest: $p = 0,009$), sich zwischen asiatischen Patienten und Patienten anderer Ethnien aber kein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte (Interaktionstest: $p = 0,468$). Deshalb wurden die Subgruppen der asiatischen Patienten und der Patienten anderer Ethnien meta-analytisch zu einer gemeinsamen Subgruppe zusammengefasst.

Dabei zeigte sich in der Subgruppe der Patienten kaukasischer Ethnie ein statistisch signifikanter Vorteil für Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin. Für diese Patienten ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physische / funktionale Komponente). Bei den übrigen Patienten unterschied

sich die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Trastuzumab Emtansin und Lapatinib + Capecitabin nicht statistisch signifikant. Aufgrund dessen, dass ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für diese Patienten nicht belegt.

Da die Patienten kaukasischer Herkunft die maßgebliche Ethnie für den Versorgungsbereich der vorliegenden Nutzenbewertung darstellen, wird die Subgruppe der übrigen Ethnien in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

2.4.3 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 des G-BA vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei diesen Patienten nicht belegt.

2.4.4 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 des G-BA vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei diesen Patienten nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilfragestellung auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs lagen keine Daten für einen Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit einer Strahlentherapie im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Strahlentherapie nicht belegt.

2.5.2 Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergab Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hinsichtlich der Schadenendpunkte Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, für den Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin. Dem gegenüber ergab sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden durch Trastuzumab Emtansin hinsichtlich des Schadenendpunkts Blutungen.

Darüber hinaus zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Ethnie (kaukasisch / andere) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16). In der Gesamtschau wird dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilpopulation b): Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 30,9 vs. 23,7 Monate HR: 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie Mortalität 0,85 < KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
	Keine Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente)		
Zeit bis zur Verschlechterung Ethnie kaukasisch	Median: 8,3 vs. 4,5 Monate HR: 0,66 [0,51; 0,86] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 < KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
asiatisch + andere	Median: k. A. HR: 1,47 [0,95; 2,26] p = 0,081	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Teilpopulation b): Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	Median k. A. HR: 0,85 [0,59; 1,23] p = 0,386	Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Median k. A. HR: 0,50 [0,29; 0,87] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI _o < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median k. A. HR: 0,61 [0,48; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI _o < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Blutungen	Median k. A. HR: 2,17 [1,52; 3,10] HR ^c : 0,46 [0,32; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Größerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3)	2,3 % vs. 19,9 % RR: 0,12 [0,05; 0,25] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Geringerer Schaden, Ausmaß erheblich
Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)	0 % vs. 17,8 % Peto-OR: 0,11 [0,06; 0,19] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 Geringerer Schaden, Ausmaß erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Ereignisanteil Lapatinib + Capecitabin vs. Trastuzumab Emtansin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu gewährleisten) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; Peto-OR: Peto-Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sind, die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib + Capecitabin (Teilpopulation b)

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität: ■ Gesamtüberleben Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich	Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: ■ Blutungen Anhaltspunkt für größeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente): ■ Zeit bis zur Verschlechterung <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ethnie – kaukasisch Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich 	
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: ■ Therapieabbrüche aufgrund von UE Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ■ Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ■ Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: erheblich ■ Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) Hinweis auf geringeren Schaden; Ausmaß: erheblich	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich 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.

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

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Taxanen und Trastuzumab – jedoch ohne Anthracycline – vorbehandelt sind, lagen keine Daten für einen Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit einem Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.3). Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin) nicht belegt.

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

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Taxanen und Trastuzumab – jedoch ohne Anthracycline – vorbehandelt sind, und für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt, lagen keine Daten für einen Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit einer patientenindividuell bestimmten Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe im Dossier vor (siehe Abschnitt 2.3.4). Somit ist ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei diesen Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Therapie) nicht belegt.

2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die 4 Teilpopulationen in der Bewertung von Trastuzumab Emtansin ergibt sich im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: 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		

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für die gesamte Zielpopulation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. In der zusätzlichen Betrachtung der Teilpopulationen b bzw. c + d beansprucht er ebenfalls jeweils einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

EMILIA

Genentech, Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy: research report no 1044311; study TDM4370g/BO21977; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Genentech, Hoffmann-La Roche. Trastuzumab emtansine: summary of second overall survival interim analysis in study TDM4370g/BO21977; research report no. 1051968 [unveröffentlicht]. 2012.

Genentech, Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab emtansine vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab based therapy: research report no. 1053350; study TDM4370g/BO21977; update clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Hoffmann-La Roche. An open-label study of trastuzumab emtansine (T-DM1) vs capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (EMILIA): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 04.2013 [Zugriff: 14.11.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00829166>.

Roche. Zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie (BO21977-TDM4370g) [unveröffentlicht]. 2013.

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(19): 1783-1791.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für das gesamte zugelassene Anwendungsgebiet [3] die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit weicht er von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der G-BA leitet aus dem Anwendungsgebiet für Trastuzumab Emtansin 4 Teilpopulationen ab, denen er jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie zuweist. Diese sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: 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		

Für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor bereits Anthracycline, Taxane und Trastuzumab erhalten haben (Teilpopulation b), folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lapatinib + Capecitabin).

Aus Sicht des pU ist die Kombination aus Lapatinib + Capecitabin aber auch für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten haben (Teilpopulationen c und d) die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Kombination aus Lapatinib und Capecitabin ist jedoch für diese Patienten nicht zugelassen. Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Lapatinib mussten Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs für eine

Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Anthracycline einschloss [4]. Dies wurde auf eine Anfrage hin durch die zuständige Zulassungsbehörde bestätigt. Somit kommt Lapatinib + Capecitabin für diese Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. Die Abweichung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend begründet. In der vorliegenden Bewertung wurden daher die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien verwendet: Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin) für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor noch keine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten haben (Teilpopulation c) und patientenindividuell bestimmte Therapie für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, für die Anthracycline nicht infrage kommen (Teilpopulation d).

Für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs (Teilpopulation a) weicht der pU ebenfalls von der Festlegung des G-BA ab, der hier eine Strahlentherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vorsieht. Der pU begründet nicht hinreichend, warum die Strahlentherapie für diese Patienten keine Therapieoption darstellt. Er legt somit auch keine Daten vor, die eine gleiche oder bessere Eignung des Therapie mit Lapatinib + Capecitabin gegenüber einer Strahlentherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs zeigen. In der vorliegenden Bewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Strahlentherapie) für Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs (Teilpopulation a) verwendet.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan zu bewerten, die 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. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien ohne Begrenzung der Studiendauer und unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte vor.

Der Fragestellung des pU wird nur zum Teil gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Patientenpopulation und Vergleichstherapie

Der pU gibt in seiner Fragestellung an, den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin für die gesamte gemäß Fachinformation definierte Zielpopulation gegenüber der aus seiner Sicht zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin abzuleiten. Dem wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Um die Festlegung des G-BA dennoch zu berücksichtigen, formuliert der pU zusätzlich, und nach eigenen Angaben lediglich vollständigheitshalber, Einschlusskriterien zu Patientenpopulation und Vergleichstherapie für die folgenden 4 sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebenden Teilpopulationen (vom pU als G-BA-Position bezeichnet):

- Teilpopulation a: Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs
- Teilpopulation b: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab
- Teilpopulation c: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline
- Teilpopulation d: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht infrage kommt.

Als Vergleichstherapien benennt er jeweils die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diesen Einschlusskriterien wird in Hinblick auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt. Der pU schränkt diese für die Teilpopulation a jedoch nachfolgend wieder ein, indem er angibt, diese nicht gesondert betrachtet. Dem wird nicht gefolgt.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist unter Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1, an, die eingeschlossenen gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, die Charakteristika an, anhand derer er die Studienpopulation beschreibt und verweist auf die in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1, dargestellten Tabellen zu Patientencharakteristika. Diese sind insgesamt ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. In Tabelle 8 sind nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung relevant sind.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkte, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Surrogatendpunkte darstellen, werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in den genannten Abschnitten beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die Endpunkte zu UE durchgeführt wurden.

Da das PFS nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen ist, werden die Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt nicht kommentiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ergebnisse zu den Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Subskala TOI-PFB des FACT-B werden nur für die Gesamtpopulation dargestellt. Daher wird die Methodik nicht kommentiert.

Für die unerwünschten Ereignisse präsentiert der pU 2 zeitadjustierte Sensitivitätsanalysen. Zum einen werden in einem stratifizierten Cox-Modell Hazard Ratios berichtet. Diese Analysen werden aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten zwischen den Therapiearmen für die Nutzenbewertung als primäre Analysen angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zum anderen werden vom pU zeitadjustierte Analysen dargestellt, die auf Ereignisse und nicht auf Patienten beruhen, und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant sind.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die gewählte Methodik wurde hinreichend genau beschrieben.

Der Methodik wird gefolgt für die Endpunkte Gesamtmortalität und Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Interaktionstests für Endpunkte zu Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund möglicher unterschiedlicher Beobachtungszeiten in den Subgruppen nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Der pU beschreibt die betrachteten Effektmodifikatoren hinreichend. Auch begründet er angemessen, weshalb er eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht nicht durchführt.

Der pU gibt an, dass in der EMILIA-Studie die folgenden Effektmodifikatoren für die primären Endpunkte IRC-bewertetes PFS und Gesamtüberleben präspezifiziert waren: Ethnie,

Alter, geografische Region, ECOG-PS, Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, vorangegangene systemische Krebstherapie gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sowie vorangegangene Behandlung mit Anthracyclinen. Als post-hoc durchgeführte Subgruppenauswertung gibt der pU die Art der Erkrankung (viszeral / nicht viszeral) und den Hormonrezeptorstatus (PR+ und/oder ER+, PR- und ER-) an.

Diese Subgruppenanalysen hat der pU auch für die weiteren Nutzenendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt und in Modul 4 berichtet.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen schränkt der pU die zu untersuchenden Effektmodifikatoren auf die Merkmale Alter (< 65 , ≥ 65 sowie < 65 , 65 bis 74 , ≥ 75), Ethnie, geografische Region und Art der Erkrankung ein. Eine Begründung für diese Beschränkung fehlt. Sie ist auch nicht nachvollziehbar, da die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll ist und nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden sollte

Die Auswahl der Subgruppenanalysen wird im Folgenden kommentiert: Das Alter wird aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Es wird der vom pU genannte prädefinierte Trennpunkt 65 Jahre berücksichtigt. Darüber hinaus werden der vorausgehende Behandlungsstatus (vorangegangene systemische Krebstherapie gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs), der Hormonrezeptor-Status (PR+ und/oder ER+, PR- und ER-) und der ECOG-PS als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums berücksichtigt. Weiterhin werden die Ethnie und die Region betrachtet, um mögliche Unterschiede im Metabolismus oder zwischen Behandlungsstandards zu berücksichtigen. Grundsätzlich wäre auch das Merkmal Art der Erkrankung für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, der pU legt aber lediglich Daten zu einer post-hoc festgelegten Definition vor, ohne dies ausreichend zu begründen. Die Analyse nach dem Stratifizierungsmerkmal Art der Erkrankung (viszeral, nicht-viszeral), bewertet durch den Prüfarzt, war präspezifiziert, wobei eine viszerale Erkrankung als Befall von Lunge und Leber definiert wurde. Aufgrund des Auftretens von Fehlklassifikationen wurde zusätzlich eine verblindete Beurteilung der Art der Erkrankung auf Basis der Bildgebung zu Studienbeginn durch ein unabhängiges Expertenkomitee vorgenommen. Dieses Vorgehen ist zunächst nachvollziehbar. Auf Basis dieser nachträglichen Beurteilung wurden Subgruppenanalysen mit 2 verschiedenen Definitionen für eine viszerale Erkrankung für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt: neben der oben aufgeführten Definition (Leber, Lunge) wurde post-hoc eine erweiterte Definition für eine viszerale Erkrankung festgelegt. Diese umfasste neben dem Befall von Lunge und Leber auch das Vorliegen von Aszites oder Pleuraergüssen. Für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier ausschließlich Auswertungen zu dieser erweiterten Definition vor. Der pU begründet jedoch weder die nachträgliche Erweiterung der Definition noch, warum er ausschließlich die

Ergebnisse zu dieser Definition vorlegt. Insgesamt wurden die verfügbaren Subgruppenanalysen zu dem grundsätzlich relevanten Subgruppenmerkmal Art der Erkrankung in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

Indirekte Vergleiche

Der pU hat keine indirekten Vergleiche durchgeführt, weil er keine Studien identifiziert hat, die sich für einen indirekten Vergleich von Trastuzumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Anthracycline (Teilpopulation c) und patientenindividuell bestimmte Therapie (Teilpopulation d) eignen würden.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Die Studienliste des pU ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Trastuzumab Emtansin zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert. Diese hat der pU auch durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in MEDLINE die Suche mit der Limitierung auf „Human“ eingeschränkt. Aktuelle noch nicht verschlagwortete Publikationen hätten dadurch nicht vom pU identifiziert werden können. Zudem hat der pU die Suche in MEDLINE mit diversen Schlagwörtern zu Altersgruppen und in EMBASE mit Suchbegriffen zu Altersgruppen noch weiter eingeschränkt. Nach Abgleich mit den Suchfiltern von Kastner 2006 [8] werden für eine angemessene zielgruppenspezifische sensitive Suche in MEDLINE noch weitere Suchbegriffe benötigt, sofern eine Einschränkung überhaupt sinnvoll möglich ist.

Bei der Dokumentation der für die Suchstrategien verwendeter Studienfilter ergaben sich Inkonsistenzen bei dem Abgleich mit der Originalpublikation. So verwendet der pU nicht die

von ihm angegebenen Studienfilter. Angaben zur Validierung dieser Filter fehlen, wodurch die Vollständigkeit nicht gewährleistet werden kann.

Suche in Studienregistern

Der pU hat die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

In ClinicalTrials.gov ergaben sich Inkonsistenzen bei den in Modul 4 Anhang 4-B dokumentierten Treffern. Nach Angaben des pU ergaben sich in ClinicalTrials.gov 33 zu sichtende Registereinträge, obwohl rechnerisch nach Abzug von 22 Dubletten 26 Treffer zu bewerten waren.

Des Weiteren ist die verwendete Suchsyntax im ICTRP Search Portal sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU war nicht möglich, da die vom pU angegebene Suchsyntax eine Fehlermeldung produziert.

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU in der Roche – Clinical Trial Protocol Registry and Results Database ergab 106 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 30. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Daher wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen und Roche – Clinical Trial Protocol Registry and Results Database durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft werden.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Trastuzumab Emtansin identifiziert.

Studien zum indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen möglichen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche durchgeführt, die Suchblöcke zur Indikation und zur Vorbehandlung miteinander verknüpft.

Studienliste des pU

In der Studienliste zum indirekten Vergleich führt der pU die Studie GBG26 zum Vergleich von Capecitabin mit Capecitabin + Trastuzumab bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs auf. Der pU begründet nicht, warum er nur diese Studie angibt.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zu indirekten Vergleichen durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie den Cochrane Datenbanken in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat bei allen Recherchen zusätzlich zur Indikation nach der Vorbehandlung „Taxane“ und „Trastuzumab“ gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A, Zeile 18). Das Cochrane Handbuch [9] verweist hierzu auf den allgemeinen Aufbau einer Suchstrategie: 1) Suchbegriffe zur Population 2) Suchbegriffe zur Intervention 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCTs).

Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist Verknüpfungsfehler auf. So fehlt eine Zeile für den Indikationsblock in der ODER-Verknüpfung (Cochrane-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A, Zeile #13 fehlt in Zeile #19).

Studienregister

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suche in ClincialTrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat bei diesen Suchen zusätzlich zur Indikation nach der Vorbehandlung „Taxane“ und „Trastuzumab“ gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden (z. B. ClincialTrials.gov-Suche, Modul 4, Anhang 4-B). Mögliche Vorbehandlungen werden in den Studienregistern oftmals unter den „Inclusion Criteria“ abgebildet. Der pU hingegen verwendet in ClincialTrials.gov und ICTRP Search Portal Suchbegriffe zur Vorbehandlung ausschließlich im Interventionsfeld.

Des Weiteren hat der pU im ICTRP Search Portal die Indikation nur in Titelfeld durchsucht. Dadurch werden Referenzen nicht gefunden, die den Krankheitszustand in anderen Feldern aufgeführt haben.

Ein Abgleich der vom pU ausgeschlossenen Registereinträge ergab Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 Anhang 4-B und Anhang 4-D. Nach Angaben des pU aus Anhang 4-B wurden alle 923 Treffer ausgeschlossen, im Anhang 4-D finden sich jedoch nur 6 Registereinträge aufgelistet.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum indirekten Vergleich sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da keine relevante Studie vom pU identifiziert wurde.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie. Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie EMILIA, in der Trastuzumab Emtansin mit Lapatinib + Capecitabin verglichen wurde. Der pU zieht diese Studie heran, um den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin für die gesamte Zielpopulation abzuleiten. Dem wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Zielpopulation für Trastuzumab Emtansin in 4 Teilpopulationen unterteilt (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der EMILIA-Studie werden daher im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Um die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu berücksichtigen, legt der pU zusätzlich Ergebnisse für 2 Teilpopulationen der EMILIA-Studie vor: Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs mit Anthracyclin-Vorbehandlung (in Modul 4 als Teilpopulation 1 bezeichnet) und Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs ohne Anthracyclin-Vorbehandlung (Modul 4 als Teilpopulation 2 bezeichnet).

In die EMILIA-Studie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin waren überwiegend Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs nach zulassungsgemäßer Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxanen eingeschlossen. Die Teilpopulation dieser Patienten nach zusätzlicher Vorbehandlung mit Anthracyclinen entspricht damit der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation b. Auswertungen zu dieser Teilpopulation legt der pU mit der von ihm bezeichneten Teilpopulation 1 vor. Diese wurde zur Ableitung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lapatinib + Capecitabin) in die Bewertung eingeschlossen. Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Für die 3 anderen Teilpopulationen (Teilpopulationen a, c und d) legt der pU keine relevante Studien vor. Der pU stellt selbst fest, dass sich Daten für direkte Vergleiche mit den anderen vom G-BA bestimmten Teilpopulationen – a, c und d – nicht aus der EMILIA-Studie ableiten lassen. Der pU stellt dennoch zusätzlich die Teilpopulation der Patienten der EMILIA-Studie dar, die zuvor keine Behandlung mit Anthracyclinen erhalten haben (Teilpopulation 2 im Dossier). Er unterscheidet dabei nicht zwischen Patienten, für die Anthracycline noch infrage kämen und Patienten, für die Anthracycline nicht infrage kommen. Er leitet in Modul 4, Abschnitt 4.4 auch Aussagen zum Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. An anderer Stelle beschreibt er aber, dass die Ergebnisse dieser Teilpopulation, auch aufgrund fehlender Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Anthracyclin-Vorbehandlung die Einschätzung zum Zusatznutzen der Gesamtpopulation unterstützen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur von ihm bezeichneten Teilpopulation 2 (Patienten ohne Vorbehandlung mit Anthracyclinen) der EMILIA-Studie sind für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Vergleichstherapie (Lapatinib + Capecitabin) nicht relevant, da für diese Patienten Anthracycline bzw. eine patientenindividuell bestimmte Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen (siehe Abschnitt 2.7.1). Auch die Ergebnisse zu dieser Teilpopulation werden daher im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Neben den Ergebnissen der EMILIA-Studie legt der pU für die gesamte Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet Daten aus dem Verum-Arm der TH3RESA-Studie vor. In dieser noch laufenden Studie wird Trastuzumab Emtansin mit der Vergleichstherapie „treatment of physician’s choice“ verglichen. Die Patientenpopulation umfasst Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs. Den Einschlusskriterien nach konnten aber auch Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem / rezidivierendem HER2-positivem Brustkrebs eingeschlossen werden. Die Patienten sollten mit Trastuzumab, Lapatinib und einem Taxan vorbehandelt sein. Insgesamt wurden nur wenige Patienten gemäß der jeweiligen Zulassung der Wirkstoffe behandelt (16 Patienten von 198, 8,1 %). Darüber hinaus ist unklar, für wie viele dieser Patienten eine Anthracyclinbehandlung nicht infrage kommt, und die somit die Teilpopulation d abbilden. Insgesamt ist fraglich, ob die TH3RESA-Studie verwertbare Daten zum Vergleich von Trastuzumab gegenüber einer patientenindividuell bestimmten Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe liefern könnte. Die Ergebnisse der TH3RESA-Studie werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter kommentiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Der pU schließt eine Studie ein (EMILIA). Das Studiendesign und die Population der EMILIA-Studie sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben, auch für die in der

vorliegenden Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Es fehlen jedoch Angaben zur Beobachtungsdauer der Patienten, insbesondere für die Endpunkte zu Nebenwirkungen. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleitbehandlung in der Studie.

Weiterhin ergaben sich aus den Angaben des pU offene Punkte zur Relevanz der Studie, die im Folgenden kommentiert werden.

Relevanz der EMILIA-Studie

Die Patienten der EMILIA-Studie waren gemäß den Einschlusskriterien mit Trastuzumab vorbehandelt. Ein Teil der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs hatte Trastuzumab aber bereits (neo-)adjuvant im Rahmen der Therapie des frühen Brustkrebs erhalten und nicht zur Behandlung der metastasierten Erkrankung. Dies entspricht nicht der Zulassung für Lapatinib, nach der bei Kombination mit Capecitabin die Vorbehandlung mit Trastuzumab in der metastasierten Situation erfolgt sein soll [4]. In der für diese Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclin) hatten 61 (20,2 %) der Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm Trastuzumab nicht zur Behandlung des metastasiertem Brustkrebs erhalten und waren damit nicht gemäß der Zulassung vorbehandelt. In Modul 4 des Dossiers liegen für die Endpunkte zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Subgruppenanalysen nach dem Merkmal vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs (ja / nein) vor. Die Ergebnisse der Interaktionstests zu diesem Merkmal für die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Subgruppenanalysen nach dem Merkmal vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
EMILIA						
Gesamtüberleben						
Vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs						
Ja	243	31,9 [25,7; n. a.]	241	24,6 [21,0; n. a.]	0,75 [0,55; 1,02]	0,068
Nein	60	26,3 [20,0; n. a.]	61	19,3 [12,9; 33,9]	0,74 [0,42; 1,30]	0,293
					Interaktion:	0,907
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
Vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs						
Ja	221	5,9 [5,3; 8,9]	221	4,7 [3,7; 6,4]	0,79 [0,62; 1,01]	0,065
Nein	56	5,2 [2,9; 8,4]	57	5,6 [3,1; 8,3]	0,95 [0,58; 1,56]	0,804
					Interaktion:	0,538
Nebenwirkungen		Keine Daten verfügbar				
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht ausgewertet oder nicht auswertbar; RR: relatives Risiko						

Es zeigt sich für die Endpunkte zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab gegen metastasierten Brustkrebs ($p < 0,2$). Vor dem Hintergrund, dass lediglich ca. 20 % der Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm nicht zulassungsgemäß vorbehandelt waren und sich beim Endpunkt Gesamtüberleben kein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte, wurde die Relevanz der Studie (beziehungsweise der betrachteten Teilpopulation der Studie) durch diesen Punkt nicht infrage gestellt. Zu beachten ist, dass der pU das Subgruppenmerkmal im Dossier inkonsistent bezeichnet. Während es in Modul 4 als vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen *lokal fortgeschrittenen oder* metastasierten Brustkrebs bezeichnet wird, geht aufgrund der Patientenzahlen aus den Studienunterlagen hervor, dass es sich auf die Vorbehandlung ausschließlich gegen metastasierten Brustkrebs bezieht.

Patienten im Lapatinib + Capecitabin-Arm konnten die Behandlung mit einem der beiden Wirkstoffe abbrechen ohne aus der Studie ausgeschlossen zu werden. Dies betraf jedoch insgesamt nur wenige Patienten in der Studie. In der Gesamtpopulation der Studie brachen 17 (3,4 %) Patienten aufgrund von UE die Behandlung mit Capecitabin ab, 6 (1,2 %) Patienten brachen die Behandlung mit Lapatinib ab.

Beim Auftreten von Toxizität konnte bzw. sollte die Dosis der Wirkstoffe Trastuzumab Emtansin, Lapatinib und Capecitabin verringert werden oder die Behandlung unterbrochen beziehungsweise abgebrochen werden. Die Vorgaben des Protokolls entsprechen dabei weitgehend denjenigen der jeweiligen Fachinformation. Lediglich beim Auftreten von schweren Leberfunktionsstörungen gab es relevante Abweichungen. So sollte laut Studienprotokoll bei schweren Leberfunktionsstörungen die Dosis von Lapatinib reduziert werden. Die Zulassung empfiehlt hier aber den Abbruch der Behandlung. Das Vorgehen in der Studie entspricht damit nicht den strengeren Vorgaben der Zulassung. Insgesamt waren von diesen unterschiedlichen Vorgaben aber keine Patienten betroffen. In der Gesamtpopulation der EMILIA-Studie wurde zwar bei 2 (0,2 %) Patienten aufgrund von Leber- und Gallenerkrankungen die Lapatinibdosis reduziert, diese Nebenwirkungen waren jedoch nicht schwer (CTCAE-Grad 2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2, warum die Ergebnisse der EMILIA-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Er begründet dies mit den Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten. So entsprechen die Studienpopulation hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, menopausalem Status, Ort des Tumors, Hormonrezeptorstatus und Vorbehandlungen der deutschen Population in den zitierten Quellen, beispielsweise des Tumorregister München [10].

Die Angaben des pU sind zwar hinsichtlich der oben genannten Kriterien weitgehend nachvollziehbar. Er macht jedoch keine Angaben zur Informationsbeschaffung der zitierten Quellen. Darüber hinaus liegt das Alter der Patienten der EMILIA-Studie unter dem mittleren Alter der Patienten in den zitierten Quellen. Der pU beschreibt zudem nicht, inwiefern die in die EMILIA-Studie eingeschlossenen Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes den deutschen Versorgungskontext abbilden. In die EMILIA-Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 oder 1) eingeschlossen. Es ist unklar, inwiefern dies dem Behandlungsalltag bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs entspricht.

Weiterhin macht der pU keine Angaben dazu, ob sich für die relevante Teilpopulation der EMILIA-Studie Abweichungen hinsichtlich der Übertragbarkeit ergeben.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die EMILIA-Studie als niedrig. Dieser Gesamtbewertung wird gefolgt.

Bis auf den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für alle in der Bewertung berücksichtigte Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Das Verzerrungspotenzial der betrachteten Endpunkte wird – mit Ausnahme der Gesamtmortalität – aufgrund der fehlenden Verblindung von Patient und behandelndem Personal sowie der grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Der pU schätzt die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als potenziell niedrig verzerrt ein und begründet seine Einschätzung damit, dass sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden. Um die unterschiedlichen Behandlungszeiträume für die Behandlungsgruppen zu berücksichtigen, legt er zudem zeitadjustierte Auswertungen als Sensitivitätsanalysen vor.

Die Begründung des pU zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ist nicht ausreichend, da das offene Studiendesign nicht berücksichtigt wurde. Auch wenn diese Endpunkte klar definiert und mit einer objektivierbaren Komponente eingestuft wurden, ist eine Beeinflussung durch eine subjektive Einschätzung der Patienten nicht auszuschließen. Selbst bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen könnte beispielsweise die Entscheidung zur Hospitalisierung aufgrund eines UEs von der Kenntnis der Behandlung beeinflusst worden sein. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Therapiearme präsentiert der pU zusätzlich zu den geschätzten RR basierend auf den naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) auch ereignisbasierte zeitadjustierte Analysen als Sensitivitätsanalysen. In die Analyse der Endpunkte zu UE gingen alle Ereignisse ein, die unter Behandlung einschließlich einer Nachbeobachtung von 30 Tagen nach Ende der Behandlung auftraten. Im Dossier liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation der Studie EMILIA vor, sondern ausschließlich für die Gesamtpopulation. Im Studienbericht wurde die mediane Behandlungsdauer für diese beim 2. Datenschnitt (Juli 2012) im Trastuzumab Emtansin-Arm mit 7,6 Monaten und im Lapatinib + Capecitabin-Arm mit 5,5 Monaten (Lapatinib) und 5,3 Monaten (Capecitabin) angegeben. Für unerwünschte Ereignisse wird wegen der geplanten Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen eine mediane Beobachtungszeit von 8 bis 9 Monaten (Trastuzumab Emtansin) und 6 bis 7 Monaten (Lapatinib, Capecitabin) angenommen. Sie beträgt damit im Vergleichsarm zwischen 67 % und 88 % derjenigen im Trastuzumab Emtansin-Arm. Die Dauer der Behandlung und damit auch die Beobachtungszeit für UE waren größtenteils bedingt durch den Abbruch der Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression. Aus den unterschiedlichen Beobachtungszeiten kann sich aufgrund von informativer Zensierung eine Verzerrung der Ergebnisse zu den Schadenendpunkten ergeben. Hazard Ratios aus Cox-Regressionen können bei Vorliegen von informativer Zensierung verzerrt sein, werden jedoch bei dem hier vorliegenden Unterschied in den Beobachtungszeiten als angemessene Auswertung angesehen. Daher werden die vom pU dargestellten Ergebnisse der stratifizierten

Cox-Regressionen als primäre Analyse für die Nutzenbewertung herangezogen, so weit diese für die eingeschlossenen Schadenendpunkte vorlagen.

Über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzte relative Risiken stellen in einer Situation mit deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen keine adäquate Auswertung dar, finden aber eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Trastuzumab Emtansin kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Trastuzumab Emtansin eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Trastuzumab Emtansin ausgeschlossen ist und darüber hinaus sogar ein geringerer Schaden von Trastuzumab Emtansin vorliegt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit ist die Größe des Effekts in der Regel jedoch nicht quantifizierbar. Ausgenommen können Situationen sein, in denen sehr große Effekte zugunsten von Trastuzumab Emtansin vorliegen und die Ereignisraten in einem Therapiearm sehr gering sind. Diese Situationen werden an den entsprechenden Stellen diskutiert.

Zu der oben beschriebenen möglichen Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten der Therapiearme kommt für Betrachtungen der Subgruppen hinzu, dass sich die Subgruppen in ihren Beobachtungszeiten unterscheiden können. Dadurch kann es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Daher werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zu UE als nicht interpretierbar angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte und Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind im Folgenden beschrieben. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der pU legt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3.1 für das Gesamtüberleben des Dossiers sowohl eine stratifizierte als auch eine nicht stratifizierte Analyse vor. Stratifiziert wurden die HR nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung. Diese umfassten die Region (USA, Westeuropa, andere), die Anzahl der vorangegangenen Chemotherapieregime gegen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs (0-1, > 1) und Art der Erkrankung (viszeral,

nicht viszeral). Beide Analysen waren in der Studie präspezifiziert, wobei die nicht stratifizierte Analyse als Sensitivitätsanalyse geplant war. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die stratifizierte Analyse herangezogen.

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der pU beschreibt, dass Therapieentscheidungen in der Onkologie von der Krankheitsprogression determiniert werden. Eine Umstellung der Therapie sei dabei auch bei einer durch Bildgebung festgestellten Progression, unabhängig vom Vorliegen von Symptomen, therapie- und patientenrelevant. Die Krankheitsprogression belaste die Patienten nicht nur durch Symptomatik sondern auch durch Einschränkung der Lebensqualität beispielsweise durch Nebenwirkungen der Folgetherapien. Dazu präsentiert der pU Analysen zu Folgetherapien nach Krankheitsprogression aus der EMILIA-Studie und diskutiert die durch die Folgetherapien zu erwartenden Nebenwirkungen.

Dem wird nicht gefolgt. Die Begründung des pU zeigt nicht, dass ein Parameter, der zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Darüber hinaus wurden die Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen direkt in der Studie erhoben. Das progressionsfreie Überleben wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die Bewertung ein.

- objektive Ansprechrates (ORR): nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen wird im Dossier als vollständiges oder partielles Ansprechen operationalisiert, jeweils bestimmt durch das IRC (independent review committee) und auf Basis von RECIST. Der pU stuft das Tumoransprechen als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums ein, begründet diese Einschätzung aber nicht ausreichend.

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die Bewertung ein.

Im Rahmen der Dossierbewertung wurde geprüft, ob für die Endpunkte PFS und ORR eine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde. Dies wäre der Fall, wenn die Endpunkte beispielsweise über die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst würden. Das ist für die EMILIA-Studie nicht geschehen. Die Endpunkte PFS und ORR wurden mittels bildgebender Verfahren erfasst. Die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist, sowie die Beurteilung der Ansprechrates, wurde in diese Studie jeweils anhand modifizierter RECIST-Kriterien [11] vorgenommen.

- Patientenberichtete Diarrhoen: nicht eingeschlossen

Der pU sieht Diarrhoen als patientenrelevanten Endpunkt zur Morbidität bei Patienten mit Brustkrebs an. In der Studie EMILIA wurden patientenberichtete aufgetretene Diarrhoen mittels einer Diarrhoe Bewertungsskala (Diarrhea Assessment Scale [DAS]) erfasst. Dieser Fragebogen umfasst 4 Fragen zur Frequenz, Stuhl drang, Stuhlkonsistenz und abdominellen Beschwerden. Die 4 Kategorien werden vom Patienten jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet. Auf Basis dieser Einschätzungen wird der Gesamtscore in die Kategorien keine, leichte, moderate und schwerwiegende Diarrhoe eingeteilt.

Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts wird dem pU zwar gefolgt. Wie der pU aber selbst beschreibt, handelt es sich zumeist um chemotherapieinduzierte Diarrhoen und somit um eine Nebenwirkung. Die mittels DAS erhobenen patientenberichteten Diarrhoen wurden aus den folgenden Gründen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Ergebnisse zu den mittels DAS gemessenen Diarrhoen sind separat für leichte, moderate und schwere Diarrhoen dargestellt. Eine isolierte Betrachtung leichter oder moderater Diarrhoen erscheint jedoch nicht sinnvoll, sodass allenfalls die Berücksichtigung der als schwerwiegend eingestuften Diarrhoen möglich war. Diese entsprechen jedoch in etwa den Kriterien der CTCAE-Grade ≥ 2 und umfassen damit auch nicht schwere Diarrhoen nach CTCAE. Darüber hinaus legt der pU Auswertungen zum DAS für die relevante Teilpopulation in den Zusatzanalysen jeweils für Tag 1 der Zyklen 2 bis 8 (1 Zyklus umfasst 21 Tage) vor. Damit lagen Auswertungen nur zu festen Zeitpunkten vor, ohne den Zeitraum davor zu berücksichtigen. Demgegenüber wurden für die als UE erhobenen Diarrhoen alle über den gesamten Behandlungszeitraum (Behandlungsdauer einschließlich einer Nachbeobachtung von 30 Tagen) aufgetretenen Ereignisse erfasst. Daher wurden die innerhalb der Erhebung der UE als schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) erhobenen Diarrhoen insgesamt als geeignetere Operationalisierung schwerer Diarrhoen angesehen. Unabhängig davon wiesen die Ergebnisse in die gleiche Richtung.

- Zeit bis Symptomprogression mittels 3 Subskalen des FACT-B (TOI-PFB): eingeschlossen (als Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptome mittels TOI-PFB: nicht eingeschlossen (als Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Der FACT-B ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs. Der Fragebogen setzt sich aus den 4 generischen Subskalen des FACT-G und einer krankheitsspezifischen Subskala zusammen. Der FACT-B ist in der 3. Version validiert [12]. In der EMILIA-Studie wurde die 4. Version verwendet. In dieser Version können die generischen Subskalen durch die 4. Version des FACT-G als validiert angesehen werden [13]. Die krankheitsspezifische Subskala wurde in der 4. Version im Vergleich zur validierten 3. Version durch eine zusätzliche Frage ergänzt. Diese zusätzliche Frage geht aber den Studienunterlagen nach in der vorliegenden Auswertung, wie auch im Scoring Manual empfohlen [14], nicht in die Auswertung des

FACT-B ein. Die eingesetzte 4. Version des FACT-B in der vorliegenden Auswertung wird daher als validiert angesehen. In der EMILIA-Studie wurde die als validiert angesehene Subskala TOI-PFB verwendet, eine aus den 3 Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden, zur Funktionsfähigkeit und zu krankheitsspezifischen Faktoren bestehende Skala. Diese Auswertung wurde im Protokoll präspezifiziert. Diese Subskala bildet die physische / funktionale Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie brustkrebs-spezifische Aspekte ab. Psychosoziale Komponenten sind dagegen nicht enthalten [12]. Die Skala wird deshalb als Endpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisch / funktionale Komponente) herangezogen und nicht als Endpunkt für die Symptomatik, wie vom pU vorgeschlagen.

Der FACT-B und damit die Subskala TOI-PFB wurde während der Behandlung zu Beginn jeden 2. Zyklus (alle 6 Wochen) erhoben. Nach Beenden der Studienmedikation (beispielsweise nach Krankheitsprogression) wurde der Fragebogen alle 3 Monate bis zum Tod, Studienabbruch oder Studienende erhoben.

Der pU legt im Dossier 2 Responderauswertungen auf Basis des TOI-PFB des FACT-B vor: die Zeit bis zur Symptomprogression (in der vorliegenden Nutzenbewertung als Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezeichnet) und die klinisch relevante Verbesserung der Symptome (im Folgenden als Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezeichnet). Von diesen wurde ausschließlich die Zeit bis zur Verschlechterung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Indikation wird eher von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen. Aus diesem Grund wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nicht zusätzlich betrachtet.

Als Responsekriterium wurde in der EMILIA-Studie eine Verschlechterung des TOI-PFB von 5 Punkten verwendet. Dieses Responsekriterium wurde zwar auf Basis der Version 2 des Fragebogens ermittelt [15]. Aber zum einen geht die zusätzliche Frage in der krankheitsspezifischen Subskala nicht in die Auswertung ein, zum anderen liegt das Responsekriterium der EMILIA-Studie im Bereich der ermittelten MID (minimal important difference). Daher wird das verwendete Responsekriterium als validiert akzeptiert.

Der Endpunkt Zeit bis Symptomprogression wurde operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vom Ausgangswert. In die Auswertung gingen jeweils Patientinnen mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle ein.

Für den Endpunkt Zeit bis Symptomprogression stellt der pU in Modul 4 des Dossiers die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten dar. Für die Gruppenvergleiche präsentiert er sowohl stratifizierte als auch unstratifizierte Hazard Ratios (HR) aus dem Cox-

Proportional-Hazard-Model. Die HR wurden nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung stratifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die medianen Überlebenszeiten und die stratifizierten Analysen herangezogen.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen liefert der pU folgende Operationalisierungen:

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ergebnisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbruch aufgrund von UE: eingeschlossen
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4 und 5): nicht eingeschlossen

Die CTCAE-Grade 3, 4 und 5 werden durch die Operationalisierung ≥ 3 abgebildet.

- Ausgewählte UE: teilweise eingeschlossen

Der pU bezieht einzelne spezifische und häufige Nebenwirkungen in seine Bewertung ein. Er wählt diese aus anhand der in der Studie EMILIA definierten UE von besonderem Interesse sowie anhand der häufigsten in der Studie EMILIA aufgetretenen UE. Der Auswahl des pU wird nicht vollständig gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der EMILIA-Studie sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz folgende spezifische UE berücksichtigt: Blutungen, Diarrhoe (CTCAE-Grad ≥ 3) und Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3).

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU stellt für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt dar. Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt er zusätzlich die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (Januar 2012) dar. Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen beruhen, sofern vorhanden, auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3). Dem pU wird hinsichtlich der Auswahl des 1. Datenschnittes nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen, da diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer mehr Information enthalten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstermen der relevanten Teilpopulation der EMILIA-Studie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4 des Dossiers für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte nahezu umfassend dar. Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zu UE beruhten auf den anhand naiver Proportionen geschätzten relativen Risiken und waren aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die entsprechende Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [7].

Der pU macht in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 keine Angaben zur Evidenzstufe, zur Studienqualität oder der Validität der herangezogenen Endpunkte. Er merkt lediglich an, dass in Ausnahmefällen auf Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Zusatznutzens abgeleitet werden könne. Er postuliert mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der EMA [16], dass die Kriterien zur Ableitung eines Belegs von der EMILIA-Studie gegeben seien (interne und externe Validität, statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte, hohe Datenqualität, interne Konsistenz, fehlende Zentrumseffekte, Plausibilität).

Der Einschätzung des pU, dass auf Basis der EMILIA-Studie ein Beleg abgeleitet werden kann, wird nicht gefolgt. Der pU bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, begründet jedoch nicht hinreichend, warum er diese Anforderungen für die EMILIA-Studie als erfüllt ansieht.

In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung gestellt, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll im Ausnahmefall auf Endpunktebene aus lediglich einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so werden an die Studie und an den Endpunkt besondere Anforderungen gestellt [7]. Diese Anforderungen erfüllen die Endpunkte der EMILIA-Studie nicht.

Auf Basis der EMILIA-Studie ist somit maximal die Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Teilpopulationen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die Gesamtpopulation der EMILIA-Studie einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Da dem pU nach die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 (Patienten mit und ohne Anthracyclin-Vorbehandlung) die Ergebnisse der Gesamtpopulation widerspiegeln und es keine Hinweise auf eine effektmодifizierende Wirkung der Anthracyclin-Vorbehandlung gibt, beansprucht der pU den Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.

Dabei beruht der beanspruchte Zusatznutzen auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere UE), aber auch auf den Ergebnissen zum PFS, ORR und der patientenberichteten Diarrhoe. Die vom pU betrachteten ausgewählten UE berücksichtigt er bei der Einschätzung des Zusatznutzens nicht.

Aus den vorangegangenen Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Diese werden hier aufgeführt jedoch nicht neu begründet. So wurden für die Nutzenbewertung ausschließlich die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Damit ist auf Basis der vom pU vorgelegten Daten lediglich eine Aussage zum Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin

möglich. Der Berücksichtigung von PFS, ORR und patientenberichteter Diarrhoe wird nicht gefolgt. Das Verzerrungspotenzial wurde für die Endpunkte zu Nebenwirkungen anders als vom pU eingeschätzt. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, vorbehandelt mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab, ist Abschnitt 2.5 der Bewertung zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an keine Surrogatendpunkte verwendet zu haben. Vielmehr beschreibt er in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, dass er PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte ansieht. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das PFS sowie die ORR werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatparameter unklarer Validität angesehen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt das Mammakarzinom und dessen Stadien ausführlich. Im Speziellen geht er auf Patienten ein, deren Tumor Human Epidermal Growth Factor Receptor vom Typ 2 überexprimiert (HER2-positiv). Die Überexpression von HER2 geht mit einer ungünstigen Prognose einher.

Laut Fach- und Gebrauchsinformation ist Trastuzumab Emtansin als „Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, 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“ [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht den therapeutischen Bedarf in einer Therapieoption bei Progression der Erkrankung nach einer Trastuzumab-basierten Therapie. Eine solche Therapie mit palliativem Ziel dient laut pU vor allem der Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Verbesserung der Lebensqualität.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass aus den verfügbaren Registerdaten keine stadienspezifischen Prävalenzdaten abgeleitet werden können. Deshalb schätzt er die Zielpopulation anhand eines epidemiologischen Modells auf Basis von Inzidenz- und Mortalitätsdaten. Dabei geht der pU davon aus, dass alle am Mammakarzinom verstorbenen Patienten zuvor eine palliative Therapie erhalten haben. Zu diesem Zweck schätzt er zunächst die Patienten, die im Jahr 2014 eine palliative Therapie beginnen (Patientengruppe A). Davon zieht er anschließend neu erkrankte Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (mBC) ab, die vor Beginn der Therapie mit Trastuzumab Emtansin versterben (Patientengruppe B).

Aus Daten des Statistischen Bundesamts zur weiblichen Bevölkerung und den Brustkrebstodesfällen in Deutschland berechnet der pU die jährliche brustkrebsbedingte

Mortalitätsrate je Altersgruppe für die Jahre 2002 bis 2011 [17]. Diese wurden linear extrapoliert und über die Anzahl der verstorbenen Patienten die Anzahl der neu palliativ behandelten Patienten pro Jahr geschätzt. Dazu zieht der pU Daten des Tumorregisters München (TRM) heran. Danach beträgt die mediane Überlebenszeit beim mBC 2 Jahre [18]. Infolgedessen geht der pU davon aus, dass die palliative Behandlung im Mittel 2 Jahre vor dem Tod begonnen wurde.

Mangels Daten zum inoperablen lokal fortgeschrittenen Brustkrebs (LABC) wendet der pU die Überlebenszeit für sämtliche Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin an. Er basiert die Anzahl der neu palliativ behandelten Patienten auf Mortalitätsdaten, die um 2 Jahre vorverschoben wurden, da die palliative Behandlung im Mittel 2 Jahre vor dem Tod begonnen wurde. Laut TRM beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate des mBC 11,5 %. Daher geht der pU davon aus, dass nur 88,5 % der palliativ behandelten Patienten erfasst werden, und rechnet die Population auf 100 % hoch [18].

Zudem gibt er den Anteil der Patienten mit HER2-positiven Tumoren mit 25,5 % an [19]. Auf diesem Weg errechnet der pU 4883 Patienten die im Jahr 2014 eine palliative Therapie beginnen.

Im nächsten Schritt bestimmt der pU neu erkrankte mBC Patienten, die vor Beginn der Zweitlinientherapie mit Trastuzumab Emtansin versterben. Da eine Progression der Erkrankung nach Erstlinientherapie im Median nach 12 bis 18 Monaten eintritt [20], zieht der pU die Patienten, die im ersten Jahr versterben, von der Zielpopulation ab. Zunächst werden dazu altersspezifische Inzidenzraten der Jahre 2003 bis 2010 linear extrapoliert und mit den vorausgerechneten Bevölkerungszahlen multipliziert [21]. Für das Jahr 2014 prognostiziert er 80 424 Neuerkrankungen. Zur Berechnung der folgenden Anteile zieht der pU Daten des TRM heran. Laut dieser werden 7,4 % der inzidenten Patienten im metastasierten Stadium diagnostiziert und der Anteil der HER2-positiven Tumore wird mit 25,5 % angegeben [18]. Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit HER2-positivem mBC beträgt 83,4 %, somit geht der pU davon aus, dass 16,6 % der Patienten vor Beendigung der Erstlinientherapie versterben [19].

Somit zieht der pU die 252 vor Beginn der Zweitlinientherapie Verstorbenen von den zuvor berechneten 4883 Patienten ab und reduziert zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation den Anteil auf 89 % der Versicherten in Deutschland (4122 Patienten für das Jahr 2014). Die einzelnen Schritte zur Ermittlung der Zielpopulation sind in der folgenden Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Patientengruppe A	Anteil	Anzahl	Operationalisierung
Inzidenz mBC und LABC 2014	-	17 032	Prognostizierte Mortalität 2014 [17]
Inzidenz p. a. mit Beginn der palliativen Therapie	-	16 946	Prognostizierte Mortalität im Jahr 2016, da medianes Überleben bei mBC 2 Jahre beträgt [18]
Inzidenz inklusive nicht in Registern erfasster Brustkrebs	-	19 148	10-Jahres-Überlebensrate 11,5 % [18]
Davon HER2-positiv im Stadium IV	25,5 %	4883	Anteil HER2-positiv [19]
Patientengruppe B			
Inzidenz Brustkrebs 2014	-	80 424	Prognostizierte Inzidenz [21]
Davon mBC	7,4 %	5951	Anteil metastasiert [18]
Davon HER2-positiv	25,5 %	1518	Anteil HER2-positiv [19]
Davon Mortalität vor Beginn der Zweitlinientherapie	16,6 %	252	1-Jahres Mortalität bei HER2-positivem mBC, da Progress im Median nach 12-18 Monaten [19] [20]
Zielpopulation	-	4631	Patientengruppe A - B
<u>GKV-Zielpopulation</u>	89 %	<u>4122</u>	Anteil GKV-Versicherte
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor vom Typ 2; LABC: lokal fortgeschrittener Brustkrebs (locally advanced breast cancer); mBC: metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer); p. a.: per annum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die Unsicherheit dieser Schätzung versucht der pU durch die Variation der Modellparameter (Anteil HER2-positiv, Anteil im metastasierten Stadium, Brustkrebsinzidenz, 10-Jahres-Überlebensrate) zu schätzen. Die daraus errechnete Spanne beträgt 3212 bis 5094 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zudem differenziert der pU die Zielpopulation nach Patienten mit oder ohne Anthracyclin-Vorbehandlung. Auf einer Befragung von ambulanten und stationären Einrichtungen, die das Mammakarzinom therapieren, basierend, gibt er den Anteil der mit Anthracyclin vorbehandelten Patienten mit 71,9 % (2964) an. Die 1158 Patienten ohne eine solche Vorbehandlung beinhalten laut pU auch Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Anthracyclin.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU sind insgesamt in ihrer Größenordnung plausibel. Es ist nachvollziehbar, dass die Datenlage nicht ausreichend ist. Allerdings sind einige kritische Punkte beim Vorgehen des pU zu erwähnen.

In seinem Modell geht der pU davon aus, dass alle am Mammakarzinom verstorbenen Patienten zuvor eine palliative Therapie erhalten haben. Dies stellt, wie der pU selbst zu bedenken gibt, tendenziell eine Überschätzung der Zielpopulation dar, da neben mBC und LABC auch andere Formen des Brustkrebs tödlich verlaufen können und nicht alle Patienten palliativ behandelt wurden. Mangels Daten bleibt zudem unberücksichtigt, dass Trastuzumab Emtansin bei ausschließlicher Vorbehandlung im frühen Stadium des mBC nur zugelassen ist, wenn die Patienten ein Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Therapie entwickeln. Dadurch wird die Population weiterhin überschätzt, wie der pU richtig angibt.

Basierend auf dem aktuellen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI), der zur Zeit der Dossiererstellung noch nicht verfügbar war, lässt sich die Inzidenz des Mammakarzinoms auf 75 200 Patientinnen im Jahr 2014 prognostizieren [22]. Folgt man dem Modell des pU unter Berücksichtigung der Daten des RKI, versterben 6,5 % weniger Patienten vor Beginn der Zweitlinientherapie und kommen somit zusätzlich für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin infrage (Patientengruppe B). Zudem basiert die Annahme, dass eine palliative Therapie bei Patienten mit mBC 2 Jahre dauert, auf der medianen Überlebenszeit dieser Patienten. Diese Annahme entspricht einer absoluten Untergrenze, da auch Patienten mit längerer Therapiedauer im Jahr 2014 versterben können.

Die Angaben zum Anteil der Patienten mit einer Anthracyclin-Vorbehandlung sind mit Unsicherheit behaftet. Zum einen basieren sie nur auf einer Stichprobe. Zum anderen werden nur Patienten mit einer Chemotherapie eingeschlossen.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU schätzt mithilfe des oben beschriebenen mortalitätsbasierten Inzidenzmodells die Entwicklung der Zielpopulation in den Jahren 2014 (4631) bis 2019 (4543).

Diese Schätzung lässt sich auf Basis des mortalitätsbasierten Inzidenzmodells des pU nachvollziehen, auch wenn sie mit Unsicherheit behaftet ist. Dies liegt an der Datenqualität, denn einige Daten wurden extrapoliert und fehlende Daten wurden durch Annahmen ersetzt. Das RKI berichtet von einem sprunghaften Anstieg der Inzidenz ab 2005 nach Einführung des Mammographie-Screenings, die seit 2009 jedoch wieder leicht rückläufig ist [22]. Langfristig ist aufgrund der Alterung der Bevölkerung eher mit einer Zunahme der Gesamtzahl an Patienten mit Brustkrebs zu rechnen, da die Prävalenz des Brustkrebs mit dem Alter ansteigt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU beansprucht für die gesamte Zielpopulation von Trastuzumab Emtansin einen erheblichen Zusatznutzen. Das Institut sieht nur für Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab vorbehandelt sind, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lapatinib + Capecitabin. Der pU gibt an, dass 2964 Patienten mit Anthracyclin vorbehandelt sind.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt die Behandlungsdauern korrekt entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen an.

3.2.2 Verbrauch

Den Verbrauch von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin gibt der pU korrekt an.

Der Verbrauch von Trastuzumab Emtansin wird vom pU lediglich als Jahresdurchschnittsverbrauch angegeben, er vernachlässigt dabei jedoch den Verwurf. Dieser entsteht, da für eine durchschnittliche Dosis von 245,1 mg pro Zyklus je 1 Durchstechflasche mit 100 mg und 160 mg Trastuzumab Emtansin nötig sind.

Der pU gibt für Epirubicin eine durchschnittliche Dosierung von 90 mg/m² Körperoberfläche an. Laut Fachinformation ist eine Dosierung zwischen 60 und 120 mg/m² Körperoberfläche möglich [23].

Den Verbrauch von Doxorubicin bestimmt der pU anhand von 2 Arzneimittelformulierungen: PEG-liposomales Doxorubicin und liposomalverkapseltem Citrat-Komplex. Letztere Formulierung kann in Kombination mit Cyclophosphamid verabreicht werden. Eine spezielle Arzneimittelformulierung von Doxorubicin ist jedoch laut Fachinformation nicht vorgesehen. Der Verbrauch wird in der Fachinformation mit 60 bis 75 mg/m² Körperoberfläche in 3-wöchigen Zyklen angegeben [24].

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Trastuzumab Emtansin, Lapatinib in Kombination mit Capecitabin und Epirubicin gibt der pU korrekt an.

Die Kosten für Doxorubicin bestimmt der pU, wie auch schon den Verbrauch, anhand von 2 Arzneimittelformulierungen. Eine spezielle Arzneimittelformulierung von Doxorubicin ist jedoch laut Fachinformation nicht vorgesehen und entspricht nicht der wirtschaftlichsten Alternative.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der Strahlentherapie des LABC. Auch für Patienten mit einer Anthracyclin-Kontraindikation gibt er keine Kosten für eine patientenindividuell bestimmte Therapie an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten der einzelnen zusätzlich notwendigen Leistungen gibt der pU korrekt an.

Vor dem Hintergrund der dreiwöchigen Zyklen können Trastuzumab Emtansin, Epirubicin und Doxorubicin 18-mal pro Jahr gegeben werden. Die praxisklinische Betreuung wird in jedem Zyklus berechnet. Zudem besteht bei der Berechnung der Kosten für die praxisklinische Betreuung ein Abrechnungsausschluss von EBM-Ziffern, die die Gabe von Infusionen honorieren.

In der Behandlung mit Capecitabin berechnet der pU die Kosten für 1 mechanisierten vollständigen Blutstatus pro Zyklus, obwohl dieser laut Fachinformation nicht vorgesehen ist [5]. Zudem ist für die Therapie mit Doxorubicin mindestens 1 Röntgenaufnahme der Lunge und des Thorax laut Fachinformation vorgesehen [24].

Folglich berechnet das Institut die jährlichen Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf 1107 € für Trastuzumab Emtansin, 181 € für Lapatinib in Kombination mit Capecitabin, 1122 € für Epirubicin und 1132 € für Doxorubicin.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten für Trastuzumab Emtansin mit 97 607 € pro Patient an. Berücksichtigt man den Verwurf und die praxisklinische Betreuung in jedem Zyklus, betragen diese 104 639 €

Die Angabe der Jahrestherapiekosten von Lapatinib in Kombination mit Capecitabin ist mit 42 454 € in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Epirubicin beziffert der pU auf 6623 €. Berücksichtigt man die Dosisspannbreite und die weiteren zusätzlich notwendigen Leistungen für eine Therapie mit Epirubicin, liegen diese zwischen 7005 und 9748 €. Für Doxorubicin gibt der pU die Jahrestherapiekosten mit 39 907 bis 50 926 € an. Basierend auf der wirtschaftlichsten Alternative für Doxorubicin und unter Einbezug weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten 6586 bis 8333 € pro Patient.

Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie. In dem Beschluss des G-BA zu Pertuzumab werden die Jahrestherapiekosten der Strahlentherapie des LABC basierend auf der Abrechnungsstatistik der KBV mit 1194 bis 2388 € angegeben [25].

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Angaben des pU zur aktuellen Versorgungssituation, zu den Kontraindikationen und Therapieabbruchraten sowie zur ambulanten und stationären Versorgung werden transparent und ausführlich dargestellt. Angaben zu den Versorgungsanteilen und deren Entwicklung werden auf Basis einer Zentrumsbefragung gemacht. Der pU geht davon aus, dass die Anzahl aller Patienten, die für die Therapie infrage kommen könnten, aufgrund des Therapievorteils

ansteigen wird. Diese Annahmen sind spekulativ und können eine Über- oder Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU präsentiert eine plausible Schätzung der Zielpopulation, auch wenn sie mit Unsicherheit behaftet ist.

Berücksichtigt man den Verwurf und die praxisklinische Betreuung in jedem Zyklus von Trastuzumab Emtansin, ergeben sich etwa 7000 € höhere Jahrestherapiekosten pro Patient. Zudem überschätzt der pU die Jahrestherapiekosten von Doxorubicin, da seine Berechnungen nicht auf der wirtschaftlichsten Alternative basieren.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten der Strahlentherapie und der patientenindividuell bestimmten Therapie für Patienten mit Anthracyclin-Kontraindikation.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Trastuzumab Emtansin und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete für Trastuzumab Emtansin vor.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) weitgehend vollständig. Es fehlen in Abschnitt 3.4.1 Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trastuzumab Emtansin ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin sind je nach Patientengruppe unterschiedlich.

Tabelle 22 fasst das Ergebnis der Nutzenbewertung zusammen.

Tabelle 22: 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.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 23: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Trastuzumab Emtansin	4122 (3212–5094) ^a	Diese Angaben sind plausibel, wenn auch mit Unsicherheit behaftet.
Teilpopulation a Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Keine Angabe des pU.	Diese Teilpopulation ist nicht quantifizierbar.
Teilpopulation b Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	2964 ^a	Diese Angaben sind plausibel, wenn auch mit Unsicherheit behaftet.
Teilpopulation c Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	1158 ^a	Der pU gibt die Teilpopulationen c und d kumulativ an. Diese Angaben sind plausibel, wenn auch mit Unsicherheit behaftet.
Teilpopulation d Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Trastuzumab Emtansin	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder <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 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. 	97 607 ^a	Berücksichtigt man den Verwurf und die praxis-klinische Betreuung in jedem Zyklus, betragen diese 104 639 € ^b .
Strahlentherapie	Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Keine Angabe des pU	Laut G-BA Beschluss zu Pertuzumab basierend auf der Abrechnungsstatistik der KBV betragen die Jahrestherapiekosten 1194 bis 2388 €
Lapatinib + Capecitabin	Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	42 454 ^a	Die Angabe ist in ihrer Größenordnung plausibel.
Epirubicin	Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	6623 ^a	Berücksichtigt man die Dosisspannbreite und die weiteren zusätzlich notwendigen Leistungen für eine Therapie mit Epirubicin, sollten diese zwischen 7005 und 9748 € ^b liegen.

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Doxorubicin	Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	39 907–50 926 ^a	Basierend auf der wirtschaftlichsten Alternative für Doxorubicin und unter Einbezug weiterer zusätzlich notwendiger Leistungen betragen die Jahrestherapiekosten 6586 bis 8333 € ^b pro Patient.
Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe	Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt	Keine Angabe des pU.	Die Kosten sind nicht quantifizierbar.
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor vom Typ 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Qualifikation der Ärzte / Ärztinnen

Trastuzumab Emtansin (T-DM1) soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt.

Diagnostik

Patienten, die mit T-DM1 behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunohistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3+ oder eine Ratio von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostikum (IVD) Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung

verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von T-DMI beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt werden.

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-DMI als 30-minütige Infusionen verabreicht werden.

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

Arzneimittel zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Infusionsreaktionen sowie eine Notfallausrüstung sollten zum sofortigen Gebrauch bereitstehen.

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit T-DMI erforderlich sein.

Ist eine Dosisreduktion erfolgt, sollte die Dosis von T-DMI nicht wieder erhöht werden.

Wird eine vorgesehene Dosis versäumt, sollte diese sobald wie möglich verabreicht werden; warten Sie nicht bis zum nächsten geplanten Zyklus. Der Anwendungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 3 Wochen eingehalten wird.

Art der Anwendung

T-DMI muss von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Es darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname 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 geprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem

Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um T-DM1 handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie T-DM1 erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Dosis von T-DM1 eine effiziente Kontrazeption durchführen.

Die Anwendung von T-DM1 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit T-DM1 abgestellt werden.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 12.12.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Roche. Kadcyla: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 18.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 18.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Roche. Xeloda: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 13.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
8. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, McKibbin KA, Haynes B. Age-specific search strategies for Medline. *J Med Internet Res* 2006; 8(4): e25.
9. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
10. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C50 Mammakarzinom (Frauen) [online]. 02.04.2013 [Zugriff: 22.10.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C50f_G.pdf.
11. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
12. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulskey DS, Lloyd SR et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 974-986.
13. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Qual Life Res* 1999; 8(7): 604.

14. FACIT. FACT-B administration and scoring guidelines [online]. 21.05.2003. URL: www.facit.org.
15. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(9): 898-910.
16. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 04.06.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
17. Statistisches Bundesamt. Gestorbene: Deutschland, Jahre (2002-2011), Todesursachen (BN der Brustdrüse), Geschlecht (weiblich), Altersgruppen (alle) [online]. [Zugriff: 09.01.2013]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=441EE7895F0CF26AF8CC0823FBE696DF.tomcat_GO_1_2?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=23211-0004&levelindex=0&levelid=1394007779984&index=4.
18. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C50 Mammakarzinom (Frauen) [online]. 01.04.2013 [Zugriff: 04.03.2014]. URL: http://www.krebsinfo.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf.
19. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen); Überleben bei Metastase [online]. 22.01.2013 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/1_spec_C50f_08_20130607_met_her2.pdf.
20. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109-119.
21. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C50 Brust [online]. In: Gekid-Atlas. 12.2012 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C50&Year_from=2002&Year_to=2010&Women=on&Rates=on&Cases=on.
22. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C et al. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile.
23. Zyo Pharma. Epirubicin Zyo: Fachinformation [online]. 03.2010 [Zugriff: 04.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml: Fachinformation [online]. 12.2011 [Zugriff: 04.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pertuzumab [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 21.02.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

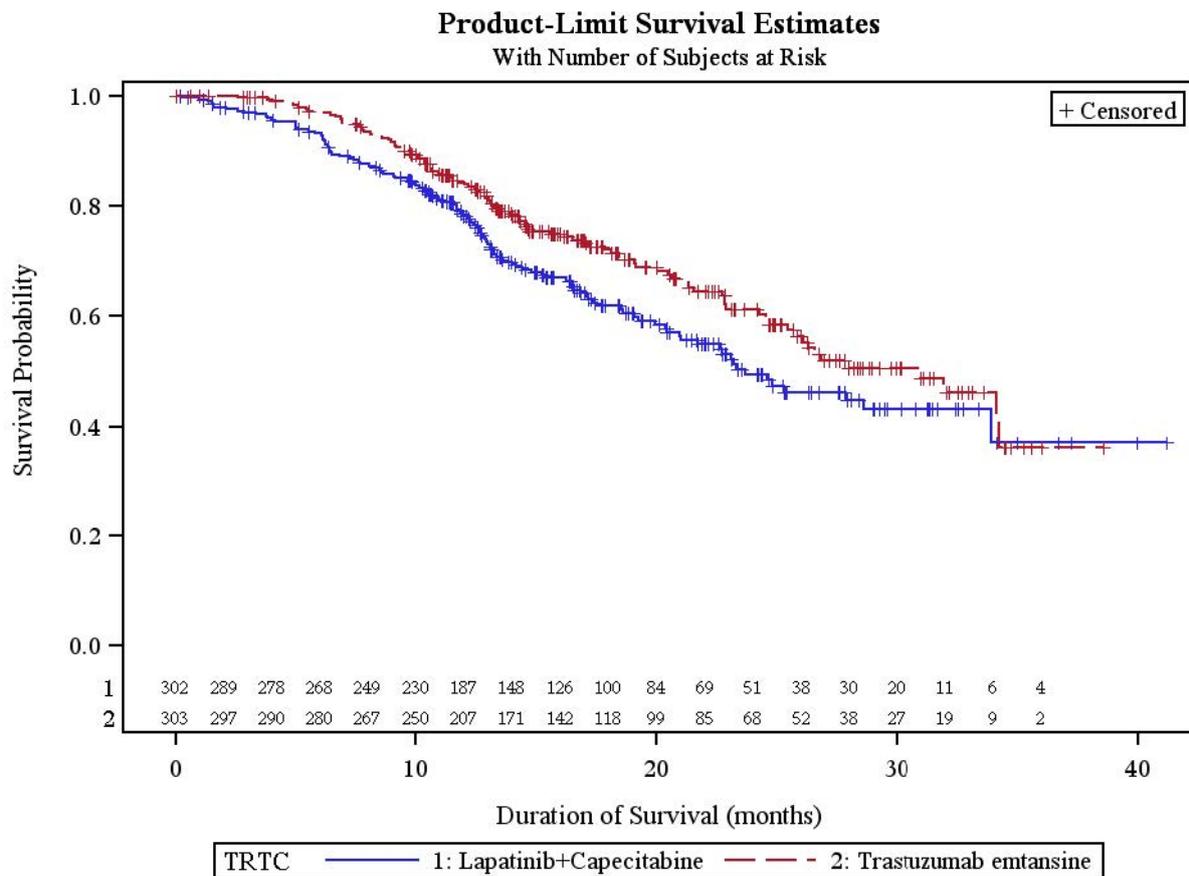


Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben, Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

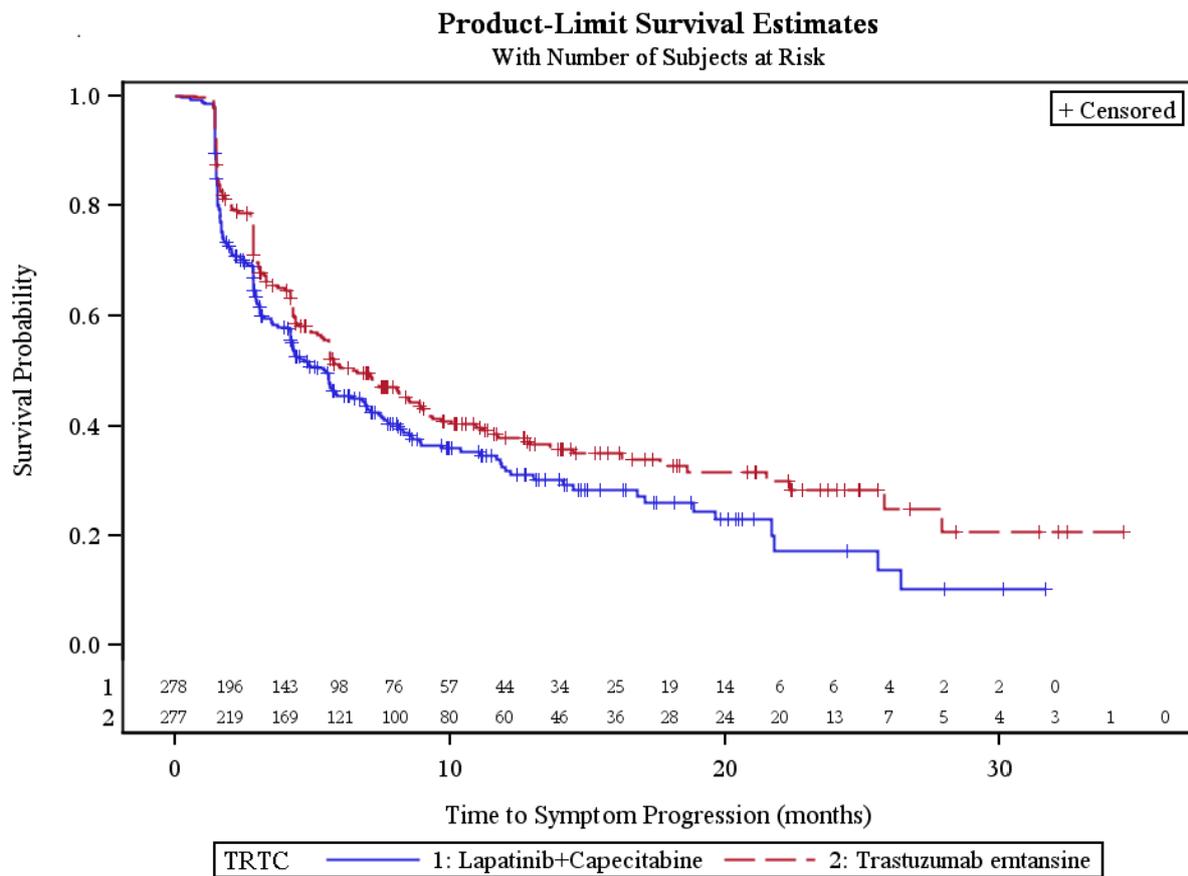


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Anhang B – Zusätzliche Tabellen zu Nebenwirkungen

Tabelle 25: Nebenwirkungen, naive Proportionen (Teilpopulation b) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
EMILIA					
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE	300	288 (96,0)	297	289 (97,3)	
Gesamtrate SUE	300	57 (19,0)	297	58 (19,5)	0,97 [0,70; 1,35]; 0,870
Therapieabbrüche aufgrund von UE	300	21 (7,0)	297	34 (11,4)	0,61 [0,36; 1,03]; 0,064
Schwere UE mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$	300	128 (42,7)	297	172 (57,9)	0,74 [0,63; 0,87]; < 0,001
Blutungen ^b		99 (33,0)		44 (14,8)	2,23 [1,62; 3,06]; <0,001
Diarrhoe (CTCAE- Grad $\geq 3^c$)	300	7 (2,3)	297	59 (19,9) ^d	0,12 [0,05; 0,25] ^d ; < 0,001 ^e
Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3) ^f	300	0	297	53 (17,8)	Peto-OR ^g 0,11 [0,06; 0,19]; < 0,001 ^e
<p>a: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht maßgeblich auf UE des CTCAE-Grades 3 (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,48; 0,76]; $p < 0,001$ [p-Wert aus eigener Berechnung, asymptotisch]).</p> <p>b: Beruht auf den Standardisierten MedDRA Queries (SMQ) „Haemorrhage Laboratory Terms“ (narrow) und „Haemorrhage Terms (excluding laboratory terms)“ (wide). Zum SMQ „Haemorrhage Laboratory Terms“ traten keine Ereignisse auf. Blutungsereignisse sind überwiegend leichte UE der CTCAE-Grade 1 und 2.</p> <p>c: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beruht maßgeblich auf UE des CTCAE-Grades 3. Für die Gesamtrate der Diarrhoen (CTCAE-Grade 1-5) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenso ausgeprägt (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,26; 0,39]; $p < 0,001$ [p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])]).</p> <p>d: Eigene Berechnung</p> <p>e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>f: Für die Gesamtrate des Hand-Fuß-Syndroms (CTCAE-Grade 1-3) ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ebenso ausgeprägt (RR [95 %-KI]: 0,03 [0,01; 0,07]; $p < 0,001$ [p-Wert aus eigener Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])]).</p> <p>g: Angabe des Peto-OR (eigene Berechnung) bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 26: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie System Organ Class ^a Preferred Term <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b
EMILIA				
Gesamtrate UE	300	288 (96,0) ^c	297	289 (97,3) ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	300	106 (35,3)	297	60 (20,2)
Anämie	300	33 (11,0)	297	27 (9,1)
Thrombocytopenie	300	86 (28,7)	297	10 (3,4)
Augenerkrankungen	300	65 (21,7)	297	35 (11,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	300	209 (69,7)	297	260 (87,5)
Schmerzen Oberbauch	300	37 (12,3)	297	28 (9,4)
Obstipation	300	76 (25,3)	297	28 (9,4)
Diarrhoe	300	75 (25,0) ^c	297	234 (78,8) ^c
Mundtrockenheit	300	47 (15,7)	297	12 (4,0)
Übelkeit	300	114 (38,0)	297	121 (40,7)
Stomatitis	300	10 (3,3)	297	41 (13,8)
Erbrechen	300	60 (20,0)	297	79 (26,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	300	203 (67,7)	297	187 (63,0)
Asthenie	300	51 (17,0)	297	59 (19,9)
Ermüdung	300	99 (33,0) ^c	297	75 (25,3) ^c
Schleimhautentzündung	300	19 (6,3)	297	63 (21,2)
Fieber	300	64 (21,3)	297	31 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	300	135 (45,0)	297	137 (46,1)
Nasopharyngitis	300	31 (10,3)	297	21 (7,1)
Paronychie	300	1 (0,3)	297	36 (12,1)
Harnwegsinfektion	300	31 (10,3)	297	9 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	300	42 (14,0)	297	25 (8,4)
Untersuchungen	300	113 (37,7)	297	79 (26,6)
Alaninaminotransferase erhöht	300	53 (17,7) ^c	297	23 (7,7)
Aspartataminotransferase erhöht	300	68 (22,7) ^c	297	30 (10,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	300	94 (31,3)	297	96 (32,3)
Appetit vermindert	300	67 (22,3)	297	67 (22,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin (Fortsetzung)

Studie System Organ Class ^a Preferred Term <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und knochenerkrankungen	300	151 (50,3)	297	113 (38,0)
Arthralgie	300	56 (18,7)	297	27 (9,1)
Rückenschmerzen	300	45 (15,0)	297	35 (11,8)
Myalgie	300	45 (15,0)	297	10 (3,4)
Schmerzen in einer Extremität	300	41 (13,7)	297	35 (11,8)
Erkrankungen des Nervensystems	300	154 (51,3)	297	109 (36,7)
Kopfschmerz	300	81 (27,0)	297	42 (14,1)
Periphere Neuropathie	300	33 (11,0)	297	16 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	300	71 (23,7)	297	48 (16,2)
Schlaflosigkeit	300	38 (12,7)	297	24 (8,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	300	36 (12,0)	297	23 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	300	143 (47,7)	297	93 (31,3)
Husten	300	57 (19,0)	297	37 (12,5)
Dyspnoe	300	39 (13,0)	297	23 (7,7)
Epistaxis	300	68 (22,7)	297	22 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	300	101 (33,7)	297	241 (81,1)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	300	5 (1,7) ^c	297	173 (58,2) ^c
Ausschlag	300	36 (12,0)	297	79 (26,6)
Gefäßerkrankungen	300	34 (11,3)	297	27 (9,1)
a: MedDRA Version 14.1				
b: Eigene Berechnung sofern nicht anders angegeben. Die Angaben zu Ereignissen lagen nach CTCAE-Graden getrennt vor. Da bei Patienten, bei denen ein UE mehrfach auftrat, das UE nur einmal mit dem schwersten aufgetretenen CTCAE-Grad erfasst wurde, konnten die CTCAE-Grade addiert werden.				
c: Angaben aus Modul 4 des Dossiers.				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis				

Tabelle 27: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie System Organ Class ^a Preferred Term <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ^b
	EMILIA			
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	300	128 (42,7) ^c	297	172 (57,9) ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	300	49 (16,3)	297	27 (9,1)
Anämie	300	7 (2,3)	297	10 (3,4)
Neutropenie	300	8 (2,7)	297	12 (4,0)
Thrombocytopenie	300	38 (12,7)	297	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	300	17 (5,7)	297	70 (23,6)
Diarrhoe	300	7 (2,3) ^c	297	59 (19,9)
Übelkeit	300	3 (1,0) ^c	297	6 (2,0) ^c
Erbrechen	300	3 (1,0)	297	11 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	300	17 (5,7)	297	23 (7,7)
Asthenie	300	2 (0,7)	297	7 (2,4)
Ermüdung	300	7 (2,3) ^c	297	10 (3,4) ^c
Schleimhautentzündung	300	1 (0,3)	297	6 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	300	11 (3,7)	297	8 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	300	6 (2,0)	297	5 (1,7)
Untersuchungen	300	32 (10,7)	297	17 (5,7)
Alaninaminotransferase erhöht	300	11 (3,7)	297	5 (1,7)
Aspartataminotransferase erhöht	300	12 (4,0)	297	4 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	300	10 (3,3)	297	19 (6,4)
Dehydratation	300	0	297	6 (2,0)
Hypokaliämie	300	8 (2,7)	297	10 (3,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und knochenerkrankungen	300	9 (3,0)	297	3 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	300	20 (6,7)	297	9 (3,0)
Periphere Neuropathie	300	6 (2)	297	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	300	5 (1,7)	297	10 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	300	3 (1,0)	297	68 (22,9)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	300	0 ^c	297	53 (17,8) ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation b) – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 14.1

b: Eigene Berechnung sofern nicht anders angegeben. Die Angaben zu Ereignissen lagen nach CTCAE-Graden getrennt vor. Da bei Patienten, bei denen ein UE mehrfach auftrat, das UE nur einmal mit dem schwersten aufgetretenen CTCAE-Grad erfasst wurde, konnten die CTCAE-Grade addiert werden.

c: Angaben aus Modul 4 des Dossiers.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

Tabelle 28: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) – SUE, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie System Organ Class ^a Preferred Term <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib + Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
	EMILIA			
Gesamtrate SUE	490	86 (17,6)	488	95 (19,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	490	5 (1,0)	488	5 (1,0)
Thrombocytopenie	490	4 (0,8)	488	1 (0,2)
Herzerkrankungen	490	5 (1,0)	488	4 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	490	16 (3,3)	488	30 (6,1)
Diarrhoe	490	3 (0,6)	488	17 (3,5)
Erbrechen	490	6 (1,2)	488	9 (1,8)
Abdominalschmerz	490	4 (0,8)	488	3 (0,6)
Übelkeit	490	1 (0,2)	488	3 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	490	14 (2,9)	488	9 (1,8)
Fieber	490	8 (1,6)	488	3 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	490	4 (0,8)	488	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	490	23 (4,7)	488	15 (3,1)
Zellulitis	490	2 (0,4)	488	3 (0,6)
Pneumonie	490	3 (0,6)	488	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	490	3 (0,6)	488	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	490	7 (1,4)	488	6 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	490	3 (0,6)	488	4 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	490	2 (0,4)	488	3 (0,6)
Gefäßerkrankungen	490	1 (0,2)	488	5 (1,0)
a: MedDRA Version 14.1 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis				

Tabelle 29: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) –UE, die bei $\geq 0,5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten und zu Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin

Studie System Organ Class ^a Preferred Term <i>Datenschnitt Juli 2012</i>	Trastuzumab Emtansin		Lapatinib		Capecitabin	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
EMILIA						
Gesamtrate Therapieabbrüche ^b aufgrund von UE	490	35 (7,1)	488	43 (8,8)	488	54 (11,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	490	12 (2,4)	488	1 (0,2)	488	4 (0,8)
Thrombocytopenie	490	11 (2,2)	488	0	488	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	490	0	488	22 (4,5)	488	25 (5,1)
Diarrhoe	490	0	488	13 (2,7)	488	16 (3,3)
Erbrechen	490	0	488	11 (2,3)	488	9 (1,8)
Übelkeit	490	0	488	2 (0,4)	488	3 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	490	0	488	4 (0,8)	488	4 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	490	4 (0,8)	488	0	488	0
Untersuchungen	490	8 (1,6)	488	2 (0,4)	488	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	490	4 (0,8)	488	1 (0,2)	488	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	490	3 (0,6)	488	2 (0,4)	488	3 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	490	6 (1,2)	488	3 (0,6)	488	3 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	490	0	488	8 (1,6)	488	15 (3,1)
Palmar-plantares Erythro- dysaesthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	490	0	488	6 (1,2)	488	13 (2,7)
a: MedDRA Version 14.1						
b: Als Therapieabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib + Capecitabin abgebrochen wurde als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurde.						
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Tabelle 30: Definition der Schweregrade nach CTCAE für das Hand-Fuß-Syndrom

Studie NCI CTCAE-Terminus CTCAE-Grad	Definition^a (CTCAE v3.0)
EMILIA	
Hand-Fuß-Syndrom	
Grad 1	Minimale Hautveränderungen oder Dermatitis (z. B. Erythem) ohne Schmerzen
Grad 2	Hautveränderungen (z. B. Abschälen, Blasenbildung, Blutung, Ödem) oder Schmerzen, ohne Beeinträchtigung der Funktionalität
Grad 3	Ulzeröse Dermatitis oder Hautveränderungen mit Schmerz, mit Beeinträchtigung der Funktionalität
a: eigene Übersetzung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events;	

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kreienberg, Rolf	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Range, Margitta; FSH nach Krebs e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?