

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.07.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan, entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung, enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientin.

Die Bewertung erfolgt unterteilt nach 3 Fragestellungen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Eribulin

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Fragestellung A Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin ^a
Fragestellung B Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie ^a
Fragestellung C Patientinnen mit HER2/neu positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane, sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft ▪ mit hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft 	Lapatinib + Capecitabin Lapatinib + Trastuzumab
a: Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/neu-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Nutzenbewertung von Eribulin wurde für die 3 Fragestellungen jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Fragestellungen A und B geht der pU – sowie auch der G-BA (siehe Fußnote zu Tabelle 2) – davon aus, dass für Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs vor der Entscheidung für eine Behandlung mit Eribulin die Behandlungsoption einer Anti-HER2/neu-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde.

Weil der pU davon ausgeht, dass bei Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs vor der Entscheidung für eine Behandlung mit Eribulin die Behandlungsoption einer Anti-HER2/neu-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde, verzichtet er auf eine detaillierte Analyse der Daten dieser Patientinnen (Fragestellung C). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese Population der Patientinnen als separate Teilpopulation betrachtet.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.

Ergebnisse

Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

In die Bewertung wurden die beiden Studien E7389-G000-301 (im Weiteren als Studie 301 bezeichnet) und E7389-G000-305 (im Weiteren als Studie EMBRACE bezeichnet) eingeschlossen. Die Studie EMBRACE ging bereits in die erste Nutzenbewertung von Eribulin (Auftrag A11-26) ein.

Studiencharakteristika und relevante Teilpopulationen

Die Studien 301 und EMBRACE sind offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale Zulassungsstudien, in die ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden von beiden Studien lediglich Teilpopulationen herangezogen.

In die Studie 301 zum Vergleich von Eribulin gegenüber Capecitabin wurden Patientinnen eingeschlossen, die bis zu 3 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon nicht mehr als 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen und / oder metastasierten Erkrankung. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist zunächst nur die Teilpopulation der Patientinnen relevant, die – gemäß der Zulassung von Eribulin – eine oder mehrere Chemotherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben (2. oder spätere Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation). Dies trifft auf die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen zu (882 von 1102 Patienten, 80,0 %). Bei der Studie 301 handelt es sich – anders als bei der Studie EMBRACE – nicht um eine TPC-Studie (TPC, treatment of physician's choice). Das heißt, für die Patientinnen der Studie 301 wurde vor der Randomisierung nicht patientenindividuell festgelegt, welche Therapie sie erhalten, wenn sie der Vergleichsgruppe zugeteilt werden. Vielmehr erhielten die Patientinnen des Vergleichsarms Capecitabin. Diese Studie wird dennoch zum Vergleich von Eribulin mit einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin herangezogen. In der Studie EMBRACE wurden Patientinnen eingeschlossen, die zuvor mindestens 2 und höchstens 5 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen und/oder metastasierten Erkrankung. Die Behandlung in der Studie stellte daher die 3. Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation dar. Die Patientinnen wurden im Vergleichsarm mit einer vom Prüfarzt festgelegten Therapie (TPC) behandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist zunächst nur die Teilpopulation der Patientinnen des Eribulin- und des Vergleichsarms relevant, für die eine Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war. Dies trifft für 198 (39,0 %) von insgesamt 508 Patientinnen im Eribulinarm und für 110 (43,3 %) von insgesamt 254 Patientinnen im Vergleichsarm zu.

Von den beschriebenen Teilpopulationen dieser Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung jeweils nur die Ergebnisse der Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status relevant (insgesamt 69 % der Patientinnen). Für HER2/neu-positive Patientinnen ist nicht gewährleistet, dass vor der Entscheidung für eine Behandlung mit Eribulin die Behandlungsoption einer Anti-HER2/neu-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde. Für die Patientinnen mit unbekanntem HER2/neu-Status ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen mit einem positivem bzw. negativem HER2/neu-Status ist und, ob für die Patientinnen mit positivem HER2/neu-Status eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt gewesen wäre. Daher ist für Patientinnen mit einem positiven bzw. unbekanntem HER2/neu-Status ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung meta-analytisch zusammengefasst. Die Studien unterscheiden sich zwar in den Punkten der Vergleichstherapie und der Therapielinie voneinander (Studie 301: Vergleich zu Capecitabin; Zweitlinientherapie; Studie EMBRACE: Vergleich zu Capecitabin oder Vinorelbin; Drittlinientherapie); der Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse der Studien wird jedoch als gering angesehen.

In der Studie EMBRACE wurden 2 Datenschnitte durchgeführt. Der primäre Datenschnitt fand am 12. Mai 2009 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren 422 Patientinnen verstorben. Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens zu einem späteren Zeitpunkt angefordert. Diese Update-Analyse fand nach 589 Ereignissen am 03. März 2010 statt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand des 2. Datenschnittes bestimmt, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind, zumal sich bei Fragestellung A bei Verwendung des 1. Datenschnittes in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien zeigt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als hoch bewertet. Dabei wurde jedoch für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen – mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE – nicht von einer Einschränkung der Ergebnissicherheit ausgegangen. Für die Endpunkte Mortalität und Nebenwirkungen lagen Daten aus beiden Studien vor, sodass prinzipiell die Ableitung eines Belegs für diese Endpunkte möglich war. Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen nur Daten aus einer Studie vor (Studie 301). Für diese Endpunkte wurden maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet.

Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben)

Die Behandlung mit Eribulin ergab auf Basis der Meta-Analyse der beiden Studien 301 und EMBRACE eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich

zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin. Es ergibt sich daraus ein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin.

Morbidität (Endpunkt Schmerz [VAS])

Zum Endpunkt Schmerz, gemessen anhand einer visuellen Analogskala (VAS), lagen keine Daten für die relevanten Teilpopulationen vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Morbidität (Symptomatik)

Aspekte der Symptomatik wurden in der Studie 301 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 erhoben. Für beide Messinstrumente wurde die Differenz der mittleren Änderung der Werte zum Zeitpunkt 6 Wochen betrachtet. Für keine der Symptomskalen zeigte sich ein statistisch signifikanter bzw. ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist hinsichtlich der Symptomatik nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für beide Messinstrumente wurde die Differenz der mittleren Änderung der Werte zum Zeitpunkt 6 Wochen betrachtet. Für keine der betrachteten Skalen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils nicht belegt.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden Studien 301 und EMBRACE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eribulin im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

In die Bewertung wurde die Studie EMBRACE eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 27.10.2011 für die erste Nutzenbewertung von Eribulin vorgelegt (Auftrag A11-26). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom 18.07.2014 neue Auswertungen der bereits im Dossier vom 27.10.2011 präsentierten Daten dar, das heißt, die Datengrundlage für die Auswertungen der Studie EMBRACE ist unverändert.

Studiencharakteristika und relevante Teilpopulation

In der Studie EMBRACE wurde eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan für 143 (28,1 %) von insgesamt 508 Patientinnen im Eribulinarm und für 65 (25,6 %) von insgesamt 254 Patientinnen im Vergleichsarm vom Prüfarzt festgelegt. Der pU zieht die Teilpopulation dieser Patientinnen für die Nutzenbewertung heran. Von dieser Teilpopulation sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch lediglich die Ergebnisse für die Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status relevant (171 [82,2 %] von 208 Patientinnen). Im Folgenden wird diese Patientenpopulation als relevante Teilpopulation bezeichnet. Ergebnisse zu dieser für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation liegen in Modul 4 in Form von Subgruppenanalysen für das Merkmal HER2/neu-Status vor, die der pU für die von ihm betrachtete Teilpopulation durchführt. Für Patientinnen mit einem positiven oder unbekanntem HER2/neu-Status (24 [11,5 %] positiv, 13 [6,3 %] unbekannt) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher ist für Patientinnen mit einem positiven bzw. unbekanntem HER2/neu-Status ein Zusatznutzen nicht belegt. Die Gründe hierfür entsprechen denjenigen für Fragestellung A.

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Auswertungen zu Subgruppen oder Effektmodifikatoren vor. Da aber die relevante Teilpopulation der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status über 80 % der Patientinnen der vom pU betrachteten Population ausmacht, können die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der vom pU betrachteten Teilpopulation herangezogen werden.

In der Studie EMBRACE wurden wie unter Fragestellung A beschrieben 2 Datenschnitte durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch für Fragestellung B für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand des 2. Datenschnittes bestimmt, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind, wobei sich für Fragestellung B für den 1. Datenschnitt kein relevant anderes Ergebnis zeigt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Endpunktebene ist unter Fragestellung A erläutert.

Mortalität (Endpunkt Gesamtüberleben)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in beiden Datenschnitten der Studie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie. Für Patientinnen kaukasischer Herkunft ergab die Behandlung mit Eribulin keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe der Patientinnen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt. Für Patientinnen nicht kaukasischer Herkunft ergab die Behandlung mit Eribulin hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Eribulin für das Gesamtüberleben im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen. Für die gesamte betrachtete Teilpopulation liegt ein nicht statistisch signifikanter Unterschied gleicher Effektrichtung vor. In Anbetracht dessen, dass lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt und sich in der gesamten betrachteten Population kein statistisch signifikanter Effekt zeigte, ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen nicht kaukasischer Herkunft insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für das Gesamtüberleben.

Morbidität

Zur Morbidität lagen im Dossier für die Fragestellung B keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen im Dossier für die Fragestellung B keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt ist ein geringerer oder größerer Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan, nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eribulin im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eribulin im Vergleich zur patientenindividuell

bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan. Zusätzlich zeigte sich durch das Merkmal Anzahl betroffener Organe ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für Patientinnen mit mehr als 2 betroffenen Organen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten Eribulin. Für diese Subgruppe ergibt sich damit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit maximal 2 von der Erkrankung betroffenen Organen zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag und für die gesamte betrachtete Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin vorlag, ergibt sich für diese Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung C: Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist

Für Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, lagen keine relevanten Daten im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA (Lapatinib + Capecitabin, Lapatinib + Trastuzumab) vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist bei diesen Patientinnen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 des Wirkstoffs Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

In der Gesamtschau ergeben sich jeweils ein positiver und ein negativer Effekt gleicher Ergebnissicherheit (Beleg).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ (schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere Nebenwirkungen „erheblich“ ist, wird in der Abwägung der Vorteil in der Mortalität nicht vollständig aufgehoben.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin.

Für Patientinnen mit positivem oder unbekanntem HER2/neu-Status, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, und für die eine Anti-HER2/neu-Therapie nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin) nicht belegt.

Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich für Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt ein positiver Effekt und negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit. Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Negative Effekte liegen in den Endpunktkategorien Mortalität sowie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen jeweils für verschiedene Subgruppen vor.

Die Abwägung der positiven und negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für die beiden betrachteten Schweregrade (≤ 2 bzw. > 2 betroffene Organe) vorgenommen.

Patientinnen mit ≤ 2 betroffenen Organen

Für Patientinnen mit ≤ 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4) ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden vor, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, aber maximal beträchtlich ist. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen UE). Der größere Schaden durch Eribulin bei schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 betrifft wesentlich mehr Patientinnen als der Vorteil bei den Abbrüchen wegen UE, die größtenteils nicht schwerwiegend waren. Daher überwiegt der Nachteil in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bei gleicher Ergebnissicherheit den geringeren Schaden in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Darüber hinaus liegt bei Patientinnen nicht kaukasischer Herkunft ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor (Ausmaß: nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich). Da dieser Effekt denjenigen zu den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen weder im Ausmaß noch in der Ergebnissicherheit übersteigt, führt er nicht zu einer Änderung der Gesamtaussage für die Gruppe der Patientinnen mit ≤ 2 betroffenen Organen.

Patientinnen mit > 2 betroffenen Organen

Für Patientinnen mit > 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen ergibt sich in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4) ein Hinweis auf einen größeren Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen (Abbruch wegen

UE). Damit liegt hier ein Nachteil von Eribulin vor, dessen Ergebnissicherheit und Ausmaß den geringeren Schaden in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen überwiegen. Darüber hinaus ist auch hier der Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen nicht kaukasischer Herkunft zu berücksichtigen. Dieser Effekt ist im Ausmaß und in der Ergebnissicherheit geringer einzustufen als der Effekt bezüglich der schweren UE und ändert die Gesamtaussage für die Gruppe der Patientinnen mit > 2 betroffenen Organen nicht.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen mit ≤ 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen mit > 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen liegt zusammenfassend ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für Patientinnen mit positivem oder unbekanntem HER2/neu-Status, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, und für die eine Anti-HER2/neu-Therapie nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie) nicht belegt.

Fragestellung C: Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin bei Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lapatinib + Capecitabin, Lapatinib + Trastuzumab).

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eribulin.

Tabelle 3: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können		
HER2/neu-Status negativ	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
HER2/neu-Status positiv / unbekannt		Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt		
HER2/neu-Status negativ Anzahl der betroffenen Organe \leq 2 Anzahl der betroffenen Organe $>$ 2	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen Hinweis auf einen geringeren Nutzen
HER2/neu-Status positiv / unbekannt		Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung C: Patientinnen mit HER2/neu positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist		
Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane, sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	Lapatinib + Capecitabin	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen mit hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	Lapatinib + Trastuzumab	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2/neu: 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.