

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab fest. Dazu gibt der G-BA den Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten sollen und eine adjuvante Strahlentherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, ein Einsatz als patientenindividuelle Maßnahme jedoch möglich bleibt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen	Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Patientinnen und Patienten müssen präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie abgeschlossen und eine anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab begonnen haben. Trastuzumab sollte insgesamt 1 Jahr verabreicht werden. Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus sollen eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie ist als patientenindividuelle Maßnahme möglich. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung wird die Studie KATHERINE eingeschlossen. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab in der adjuvanten Anwendung. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten, eingeschlossen. Geeignete Patientinnen und Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Hierzu mussten die Patientinnen und Patienten neoadjuvant eine taxanbasierte Chemotherapie und eine trastuzumabbasierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben. Nach der vollständig verabreichten Chemotherapie musste eine Kompletresektion des Tumors erfolgen und eine invasive Resterkrankung im Brustresektat und / oder in den Lymphknoten pathologisch nachgewiesen sein.

Insgesamt wurden 1486 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (N = 743) oder Trastuzumab (N = 743) zugeteilt.

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen. Endokrine Therapien, für Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus, und Strahlentherapie der Brust und betroffenen Lymphknoten waren erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Rezidive, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KATHERINE als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und für schwerwiegende / schwere spezifische UEs ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Der pU stellt die Ergebnisse des Endpunkts krankheitsfreien Überleben (DFS) als valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Die vorgelegte Validierungsstudie ist jedoch nicht geeignet, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet.

Morbidität

Rezidive

Für den kombinierten Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Zum Therapieende werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Zum 12-Monats-Follow-up werden hingegen die Mittelwertdifferenzen betrachtet.

Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Verstopfung und Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigen sich in der Responderanalyse zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für diese Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Basierend auf den negativen Effekten zu Therapieende ergibt sich insgesamt für die genannten Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Symptome im Armbereich

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich zeigen sich in der Responderanalyse zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Der Effekt ist bei diesen Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für den Endpunkt Symptome im Armbereich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des

Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt zum 12-Monats-Follow-up relevant ist. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich, Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für die Endpunkte Diarrhö und Symptome im Brustbereich statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Diarrhö fällt der Unterschied zum Vorteil und für den Endpunkt Symptome im Brustbereich zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit dem EQ-5D VAS, zeigt sich zum Therapieende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt zum 12-Monats-Follow-up relevant ist. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Zum Therapieende werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Zum 12-Monats-Follow-up werden hingegen die Mittelwertdifferenzen betrachtet.

Körperliche Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigen sich in den Responderanalysen zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Basierend auf den negativen Effekten zu Therapieende ergibt sich insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Globaler Gesundheitszustand

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Gesamtpopulation weder zum Therapieende noch im 12-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich zu Therapieende eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Weitere Funktionsskalen und Lebensqualitätsskalen

Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektiven zeigen sich in den Responderanalysen zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu den Items sexuelle Aktivität und Freude an Sex liegen in den Responderanalysen zum Therapieende keine verwertbaren Daten vor. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für die Endpunkte Rollenfunktion und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Rollenfunktion fällt der Unterschied zum Nachteil und für den Endpunkt Körperbild zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Zukunftsperspektiven, sexuelle Aktivität und Freude an Sex zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Daraus ergibt sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) jeweils ein Hinweis und für

Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt auf/für einen höheren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Spezifische UEs

Für folgende UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab:

- schwere oder schwerwiegende UEs:
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)
- nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs:
Ermüdung (PT), Fieber (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Mundtrockenheit (PT), Stomatitis (PT), Kopfschmerz (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), Augenerkrankungen (SOC)

Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf (für schwere / schwerwiegende UEs) bzw. ein Anhaltspunkt für (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs) einen höheren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte für Trastuzumab Emtansin im Vergleich mit Trastuzumab.

Der positive Effekt besteht aus einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin beim Endpunkt Rezidive. Dies wird gestützt durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu DFS, welche dieselbe Effektrichtung aufweisen. Dem gegenüber stehen eine Vielzahl negativer Effekte der Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen mit erheblichen, beträchtlichen und geringen Ausmaßen. Für die Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte sowohl für die Gesamtraten

der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbrüchen wegen UE, als auch für einzelne schwerwiegende / schwere und nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs.

Insgesamt stellen die negativen Effekte den deutlichen Effekt bei den Rezidiven nicht vollständig infrage, führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes in der Gesamtaussage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab.

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

Tabelle 3: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen	Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie KATHERINE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</p>		

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