

IQWiG-Berichte – Nr. 253

**Eribulin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-25
Version: 1.0
Stand: 31.10.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.07.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-25

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 (Emeritus), 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 Rüdig
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

Schlagwörter: Eribulin, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Eribulin, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
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.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen	15
2.3 Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	16
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)	16
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung A)	17
2.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung A)	19
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A).....	32
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung A)	32
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung A).....	35
2.3.2.3 Ergebnisse (Fragestellung A)	36
2.3.2.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt	36
2.3.2.3.2 HER2/neu-Status negativ	36
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung A)	45
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)	46
2.3.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt.....	46
2.3.3.2 HER2/neu-Status negativ.....	46
2.3.3.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	46
2.3.3.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	50
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A).....	51
2.4 Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	52
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	52
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung B).....	52
2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B)	53

2.4.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	57
2.4.2.1	Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung B)	57
2.4.2.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung B)	57
2.4.2.3	Ergebnisse (Fragestellung B)	57
2.4.2.3.1	HER2/neu-Status positiv / unbekannt	57
2.4.2.3.2	HER2/neu-Status negativ	58
2.4.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung B)	61
2.4.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	65
2.4.3.1	HER2/neu-Status positiv / unbekannt	66
2.4.3.2	HER2/neu-Status negativ	66
2.4.3.2.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	66
2.4.3.2.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	69
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B)	71
2.5	Fragestellung C: Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist	72
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	72
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	72
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	72
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C)	72
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	73
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	74
2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	74
2.7.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)	74
2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	74
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	76
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	79
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung	79
2.7.2.3.2	Studienpool	80
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population	81
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	86
2.7.2.4.3	Ergebnisse	88
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	93
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	93

2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	93
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	93
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	93
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	95
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	95
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	95
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	96
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	96
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	96
3	Kosten der Therapie	97
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	97
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	97
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	97
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	97
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	100
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	101
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	101
3.2.1	Behandlungsdauer	101
3.2.2	Verbrauch	101
3.2.3	Kosten.....	101
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	102
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	102
3.2.6	Versorgungsanteile	102
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	102
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	103
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	103
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	103
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	103

5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	104
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	104
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	104
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	106
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	108
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
6	Literatur	113
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	115
	Anhang B – Abbildungen der Überlebenszeitkurven zum Gesamtüberleben.....	117
	Anhang C – Abbildungen der Meta-Analysen	119
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Übersicht über die Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Eribulin.....	5
Tabelle 3: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 4: Übersicht über die Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Eribulin.....	15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin.....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin.....	20
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin	23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan.....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	28
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	29
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin	31
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan	32
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder vs. Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan	34
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan	35
Tabelle 15: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ	38
Tabelle 16: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ	40
Tabelle 17: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ	42
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ.....	47

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung A)	50
Tabelle 20: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan ..	52
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	54
Tabelle 22: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan.....	56
Tabelle 23: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ.....	59
Tabelle 24: Subgruppen: Gesamtüberleben nach den Merkmalen Anzahl der betroffenen Organe und ethnische Gruppe – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	62
Tabelle 25: Subgruppen: SUE nach dem Merkmal Alter – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	63
Tabelle 26: Subgruppen: schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) nach den Merkmalen Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe und Alter – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	64
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ	67
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung B)	69
Tabelle 29: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	73
Tabelle 30: Charakterisierung der Teilpopulationen nach HER2/neu-Status – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	83
Tabelle 31: Charakterisierung der Teilpopulation nach HER2/neu-Status – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt	85
Tabelle 32: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	105
Tabelle 33: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	106
Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	108
Tabelle 35: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ	115

Tabelle 36: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan, Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ	116
---	-----

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ/positiv/unbekannt) (Meta-Analyse der Studien 301 und EMBRACE [2. Datenschnitt])	117
Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (HER2/neu-Status negativ/positiv/unbekannt) (2. Datenschnitt)	118
Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ) (1. Datenschnitt), eigene Berechnung	119
Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ) (2. Datenschnitt), eigene Berechnung	119
Abbildung 5: Meta-Analyse, SUE, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung	119
Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung	120
Abbildung 7: Meta-Analyse, schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4), Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung	120

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	treatment of physician's choice
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 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.

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ 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: ▪ 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	▪ 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: ▪ 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	▪ 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 Dossiervorlagen 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 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, ▪ 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 vorangegangener(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. unbekannten 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 brustkrebsspezifischen 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 brustkrebsspezifischen 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 unbekannten HER2/neu-Status (24 [11,5 %] positiv, 13 [6,3 %] unbekannt) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher ist für Patientinnen mit einem positiven bzw. unbekannten 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 Effekt-modifikatoren 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	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Anzahl der betroffenen Organe ≤ 2		
Anzahl der betroffenen Organe > 2		Zusatznutzen nicht belegt
HER2/neu-Status positiv / unbekannt		
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 vorangeganene(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.

2.2 Fragestellungen

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 Zulassung von Eribulin ist hinsichtlich des Geschlechts nicht eingeschränkt. Da die Erkrankung aber im weitaus überwiegenden Teil Frauen betrifft, wird im vorliegenden Bericht durchgehend „Patientinnen“ verwendet.

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

Tabelle 4: Übersicht über die Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Eribulin

[illegible]

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 4) – 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 von Eribulin wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

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

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

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eribulin (bis zum 30.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Eribulin (letzte Suche am 15.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 06.05.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 14.08.2014)

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.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung A)

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie E7389-G000-301 ^b	ja	ja	nein
Studie E7389-G000-305 (EMBRACE) ^c	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Im Weiteren wird die verkürzte Bezeichnung Studie 301 verwendet.			
c: Im Weiteren wird der Studienname EMBRACE verwendet.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Es wurden die beiden Studien E7389-G000-301 (im Weiteren als Studie 301 bezeichnet) und E7389-G000-305 (EMBRACE; im Weiteren als Studie EMBRACE bezeichnet) identifiziert. Die Studie EMBRACE wurde bereits in die erste Nutzenbewertung von Eribulin (Auftrag A11-26 [3]) eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden von beiden Studien lediglich Teilpopulationen herangezogen.

Studie 301

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 [4] – 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 %).

Die Ergebnisse dieser Teilpopulation stellt der pU in Modul 4 dar und leitet daraus den Zusatznutzen von Eribulin ab. Von dieser vom pU betrachteten Teilpopulation ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch lediglich die Population der Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status relevant (595 [67,5 %] von 882 Patientinnen). Im Folgenden wird diese Patientenpopulation als relevante Teilpopulation bezeichnet. Für Patientinnen mit einem positiven bzw. unbekannten HER2/neu-Status (131 Patientinnen [14,9 %] bzw. 156 Patientinnen [17,7 %] der vom pU betrachteten Teilpopulation) liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies ergibt sich daraus, dass für die Patientinnen mit einem positiven HER2/neu-

Status bei der Wahl von Capecitabin oder Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie gewährleistet sein muss, dass die Option einer Anti-HER2/neu-Therapie zuvor berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde. Angaben hierzu liegen nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Für die Patientinnen, deren HER2/neu-Status nicht bekannt ist, ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen mit 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. Zudem ist der Anteil der Patientinnen mit unbekanntem HER2/neu-Status im deutschen Versorgungskontext als gering anzusehen, da eine regelhafte Bestimmung des HER2/neu-Status des Primärtumors und eine daraus folgende Therapieentscheidung für die Patientinnen seit mehreren Jahren zum Therapiestandard gehört [5]. Eine nähere Erläuterung hierzu ist in Abschnitt 2.7.2.4.1 zu finden.

Ergebnisse zu dieser relevanten Teilpopulation der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status 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.

Zudem ist anzumerken, dass es sich bei der Studie 301 – anders als bei der Studie EMBRACE – nicht um eine TPC-Studie (TPC, treatment of physician's choice) handelt. 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 alle Patientinnen des Vergleichsarms Capecitabin. Es ist dennoch davon auszugehen, dass in der Studie 301 die zweckmäßige Vergleichstherapie hinreichend abgebildet ist. Diese Studie wird zum Vergleich von Eribulin mit einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin herangezogen. Eine Erläuterung hierzu ist Abschnitten 2.3.1.2 und 2.7.2.4.1 zu entnehmen.

Studie EMBRACE

In der Studie EMBRACE wurden die Patientinnen im Vergleichsarm mit einer vom Prüfarzt festgelegten Therapie (TPC) behandelt. Die TPC wurde für alle Patientinnen vor der Gruppenzuteilung festgelegt. 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.

Die Ergebnisse dieser Teilpopulation stellt der pU in Modul 4 dar und leitet daraus den Zusatznutzen von Eribulin ab. Von dieser vom pU betrachteten Teilpopulation ist für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch lediglich die Teilpopulation der Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status relevant (226 [73,4 %] von 308 Patientinnen). Im Folgenden wird diese Patientenpopulation als relevante Teilpopulation bezeichnet. Für Patientinnen mit einem positiven oder unbekannten HER2/neu-Status (14,3 % positiv, 12,3 % unbekannt) liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Begründung entspricht derjenigen für die Studie 301.

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. Diese Auswertungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der aus beiden Studien Patientinnen mit negativem, positivem und unbekanntem HER2/neu-Status in die Bewertung einschließt und für alle Patientinnen für die von ihm betrachteten Teilpopulationen einen Zusatznutzen ableitet.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

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.

2.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung A)

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 301 und EMBRACE. Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie 301	RCT, offen, parallel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit bis zu 3 Chemotherapien vorbehandelt sind (davon maximal 2 zur Behandlung des fortgeschrittenen und / oder metastasierten Brustkrebses). - Die Vortherapien sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben. - dokumentierte Progression während oder nach der letzten Antikrebstherapie der Patientinnen - Patientinnen mit bekanntem HER2/neu-überexprimierenden Tumoren können zusätzlich mit Trastuzumab vorbehandelt worden sein. - Patientinnen mit bekanntem Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor-exprimierenden Tumoren können zusätzlich hormonell vorbehandelt worden sein.	Eribulin (N = 554) Capecitabin (N = 548) davon relevante Teilpopulation^b: Eribulin (n = 290) Capecitabin (n = 305)	Screeningphase: alle Screeningschritte (außer derer für die Tumoreinstufung zu Studienbeginn) wurden von Tag 14 bis 0 vor Therapiebeginn durchgeführt Behandlungsphase: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientin Beobachtungsphase: - nach Progression: Nachbeobachtung für das Überleben alle 3 Monate bis zum Tod; - nach Abbruch der Studienbehandlung ohne Progression: Nachbeobachtung für das Überleben, Tumorsprechen (jeweils alle 3 Monate) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach definiertem Schema)	210 Zentren in Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Lateinamerika, Südafrika und Asien 04/2006–laufend (geplantes Studienende: 02/2015 (finaler Datenschnitt für das Gesamtüberleben: 03/2012))	primäre Endpunkte: Gesamtüberleben PFS sekundäre Endpunkte: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
(Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie EMBRACE	RCT, offen, parallel	Patientinnen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit mindestens 2 und höchstens 5 Chemotherapien vorbehandelt sind (davon mindestens 2 Therapien zur Behandlung des lokal rezidivierenden und / oder metastasierten Brustkrebses) - Die Vortherapien müssen die Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan beinhaltet haben, es sei denn, es bestanden Kontraindikationen. - Progression während oder nach der letzten Chemotherapie (innerhalb von sechs Monaten) - Patientinnen mit bekanntem HER2/neu überexprimierendem Tumor können zusätzlich mit Trastuzumab vorbehandelt worden sein. - Patientinnen können mit Antihormontherapie vorbehandelt worden sein.	Eribulin (N = 508) TPC (N = 254) davon relevante Teilpopulation A^c: Eribulin (n = 141) Capecitabin / Vinorelbin (n = 85) Teilpopulation B^d: Eribulin (n = 114) Anthrazyklin / Taxan (n = 57)	Screening 3 Wochen vor Therapiebeginn Behandlungsphase bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, oder Therapieabbruch durch Entscheidung des Arztes Beobachtungsphase: Überleben und Tumorbeurteilung alle 3 Monate bis zum Tod	135 Zentren in Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Lateinamerika, Südafrika, Australien und Asien 11/2006–03/2010 Datenschnitte für Gesamtüberleben: primäre Analyse: 05/2009 Update-Analyse: 03/2010	primärer Endpunkt: Gesamtüberleben sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin

(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, die mindestens 1 vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen und / oder metastasierten Erkrankung erhalten haben (2. und spätere Therapielinien)

c: Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

d: Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes (treatment of physician's choice); vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapien
Studie 301	Eribulinmesylat 1,4 mg/m ² Körperoberfläche ^a intravenös, innerhalb von 2–5 Minuten, an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	Capecitabin 2500 mg/m ² Körperoberfläche zweimal täglich in 2 gleichen Dosen, oral, von Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus	erlaubt waren: ▪ Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind und die nicht mit der Studienmedikation interferieren ▪ palliative Radiotherapie zu jedem Zeitpunkt waren verboten: ▪ Antitumorthérapien wie Chemo-, Hormon-, Radio-, Gen- oder Immuntherapien oder Biologika ▪ Warfarin (außer in Niedrigdosierung)
Studie EMBRACE	Eribulinmesylat 1,4 mg/m ² Körperoberfläche ^a intravenös innerhalb von 2–5 Minuten an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	Therapie nach Wahl des Arztes, definiert als: ▪ Chemotherapie als Monotherapie ▪ hormonelle Therapie ▪ biologische (für die Krebsbehandlung zugelassene) Therapie ▪ palliative Therapie ▪ Radiotherapie Verabreichung jeweils entsprechend der lokalen Praxis relevante Behandlung für die Bewertung: Fragestellung A: Capecitabin oder Vinorelbin Fragestellung B: Anthrazyklin oder Taxan	erlaubt waren: ▪ Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind und die nicht mit der Studienmedikation interferieren ▪ palliative Radiotherapie zu jedem Zeitpunkt waren im Interventionsarm verboten: ▪ Antitumorthérapien wie Chemo-, Hormon-, Radio (außer palliative)-, Gen- oder Immuntherapien oder Biologika ▪ Warfarin (außer in Niedrigdosierung) Zu jedem Zeitpunkt waren im Vergleichsarm verboten: ▪ jede andere Antitumorthérapie außer TPC ▪ jede Medikation, die nicht als Begleitmedikation zur TPC erlaubt ist
a: 1,4 mg/m ² Eribulinmesylat entspricht 1,23 mg/m ² Eribulin. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes (treatment of physician's choice); vs.: versus			

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Studie 301	
Gesamtüberleben	▪ alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	▪ wöchentlich bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ bis Progression oder Start einer neuen Antitumorthherapie
unerwünschte Ereignisse	▪ bis zur finalen Visite, oder innerhalb 30 Tage nach Abbruch der Behandlung
Studie EMBRACE	
Gesamtüberleben	▪ alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	▪ nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
unerwünschte Ereignisse	▪ bis zur finalen Visite, oder innerhalb 30 Tage nach Abbruch der Behandlung
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Studie 301

Die Studie 301 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multinationale Zulassungsstudie der Phase III zum Vergleich von Eribulin mit Capecitabin. Die Studie ist im Studienregister ClinicalTrials.gov als noch laufend bis Februar 2015 angegeben, der finale Datenschnitt fand aber bereits im März 2012 statt.

In die Studie wurden 1102 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor bis zu 3 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon aber nicht mehr als 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. Bei den Patientinnen musste während oder nach der letzten Krebsbehandlung eine Progression aufgetreten sein. Die Vorbehandlung der Patientinnen sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben. Die Mehrheit der Patientinnen (882, 80,0 %) hatte gemäß der Zulassung von Eribulin [4], mindestens 1 Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten. In die Studie wurden allerdings auch Patientinnen eingeschlossen, die noch keine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten (220, 20,0 %).

Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und stratifiziert nach der geografischen Region und dem HER2/neu-Status einer Behandlung mit Eribulin (554 Patientinnen) oder Capecitabin (548 Patientinnen) zugeteilt. Wie in Abschnitt 2.3.1.1 beschrieben wurde für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die Teilpopulation der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status herangezogen. Von den 882 Patientinnen, die mit mindestens 1 Chemotherapie für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren, entsprach dies 595 Patientinnen (67,5 %), davon waren 290 (66,2 % von

438 Patientinnen) dem Eribulinarm und 305 (68,7 % von 444 Patientinnen) dem Capecitabinarm zugeteilt.

Die Wirkstoffe Eribulin und Capecitabin wurden in der Studie gemäß den entsprechenden Zulassungen eingesetzt. Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen waren in der Studie gemäß der Fachinformationen [4,6] Dosisreduzierungen von Eribulin und Capecitabin oder der Abbruch der Behandlung möglich.

Als primäre Endpunkte wurden in der Studie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS) erhoben. Von diesen ging das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung ein. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Morbidität (Schmerz), gesundheitsbezogene Lebensqualität (darunter Komponenten, die in der vorliegenden Nutzenbewertung unter Morbidität [Symptomatik] gefasst wurden) und unerwünschte Ereignisse. Das Gesamtüberleben wurde nach Beenden der Studienmedikation alle 3 Monate erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Start einer neuen Krebstherapie zu den präspezifizierten Erhebungszeitpunkten (6 Wochen sowie 3, 6, 12, 18, 24 Monate) erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert.

Während der Studie wurden 2 geplante Interimanalysen durchgeführt. Das unabhängige Data-Monitoring-Komitee empfahl jeweils eine unveränderte Fortführung der Studie. Die Studie wurde nicht vorzeitig beendet. Der geplante finale Datenschnitt fand am 12. März 2012 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren 905 Patientinnen verstorben, jeweils 5 Patientinnen pro Behandlungsarm wurden noch behandelt.

Studie EMBRACE

Die Studie EMBRACE ist eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie der Phase III zum Vergleich von Eribulin mit einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Prüfarztes (TPC).

In die Studie wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor mindestens 2 und höchstens 5 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen und / oder metastasierten Erkrankung. Die Patientinnen sollten refraktär gegenüber der letzten Chemotherapie gewesen sein, dokumentiert durch eine Progression innerhalb von 6 Monaten während oder nach der Therapie.

Insgesamt wurden in der Studie 762 Patientinnen randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Eribulin (508 Patientinnen) oder einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes (TPC, 254 Patientinnen) zugeteilt (stratifiziert nach geografischer Region, HER2/neu-Status und Vorbehandlung mit Capecitabin). Die TPC-Optionen waren eine Monochemotherapie, eine hormonelle Behandlung, eine biologische (für die Krebsbehandlung zugelassene) Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie. Welche

Behandlung die Patientinnen bei einer Zuteilung zum Vergleichsarm der Studie erhalten sollten, wurde jeweils vor der Randomisierung durch einen Arzt festgelegt. Die Vorbehandlung der Patientinnen sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben. Die Patientinnen sollten die Studienmedikation erhalten, bis eine nicht akzeptable Toxizität oder eine Progression auftrat oder bis ein Abbruch der Studie aus Sicht des behandelnden Arztes zum Wohle der Patientin war. Für Capecitabin oder Vinorelbin waren insgesamt 308 Patientinnen vorgesehen, davon 198 im Eribulinarm und 110 im TPC-Arm. Von diesen Patientinnen wiesen insgesamt 226 Patientinnen (73,4 %) einen negativen HER2/neu-Status auf, 141 (71,2 %) im Eribulinarm und 85 (77,3 %) im Vergleichsarm.

Wie in Abschnitt 2.3.1.1 beschrieben, wurden für die vorliegende Fragestellung A (Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können) nur die Daten für Teilpopulation der Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status herangezogen.

Der Wirkstoff Eribulin wurde in der Studie gemäß der entsprechenden Zulassung eingesetzt. TPC sollte nach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation oder nach lokaler Praxis verabreicht werden. Beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen waren gemäß der Fachinformation [4,6] Dosisreduzierungen von Eribulin oder der Abbruch der Behandlung möglich.

In der Studie wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse. Das Gesamtüberleben wurde nach Beenden der Studienmedikation alle 3 Monate erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert.

Während der Studie wurde 1 geplante Interimanalyse nach der Hälfte der erwarteten Todesfälle (206 Ereignisse) durchgeführt. Das unabhängige Data-Monitoring-Komitee empfahl eine unveränderte Fortführung der Studie. Der nach 411 Todesfällen geplante 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 statt (77 % der eingeschlossenen Patientinnen), das Datum des Datenschnittes ist der 03. März 2010. 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.

Studien 301 und EMBRACE im Vergleich

Die beiden Studien 301 und EMBRACE unterscheiden sich in den Punkten der Vergleichstherapie und der Therapielinie von einander (Studie 301: Vergleich zu Capecitabin; Zweitlinientherapie; Studie 305: Vergleich zu Capecitabin oder Vinorelbin; Drittlinien-

therapie); der Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse der Studien wird jedoch als gering angesehen.

Die Leitlinien geben keinem der beiden Wirkstoffe (Capecitabin oder Vinorelbin) den Vorzug [5]. Auch aus den Fachinformationen können – mit Ausnahme einiger spezifischer Nebenwirkungen – keine konkreten, operationalisierbaren Kriterien zur vorzugsweisen Auswahl von Capecitabin oder Vinorelbin in der bestehenden Therapiesituation abgeleitet werden [6,7]. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass für die Entscheidung einer Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin die individuelle Präferenz der Patientinnen ausschlaggebend ist. Anhand der Ergebnisse der relevanten Studien 301 und EMBRACE zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Nebenwirkungen (SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE) lassen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede in den jeweiligen Effekten zwischen Vinorelbin und Capecitabin ableiten. Für die spezifischen Nebenwirkungen sind aus den vorliegenden Angaben zwar Unterschiede zwischen Capecitabin und Vinorelbin ersichtlich (z. B. Hand-Fuß-Syndrom, Neutropenien). Im Dossier fehlt jedoch eine vollständige Übersicht der in der relevanten Teilpopulation (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) aufgetretenen spezifischen Nebenwirkungen. Daher ist eine umfassende Aussage zu potenziellen Unterschieden nicht möglich. Zusammenfassend wird die in der Studie 301 eingesetzte Vergleichstherapie als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

In Bezug auf das Kriterium der Zweit- und Drittlinietherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung ist anzumerken, dass die Patientinnen in der Studie EMBRACE Eribulin als dritte oder spätere Therapielinie erhielten. In der Studie 301 wurden von der vom pU betrachteten Teilpopulation (ungeachtet des HER2/neu-Status) insgesamt 65 % (573 von 882 Patientinnen) der Patientinnen in der zweiten Therapielinie und 35,0 % (309 von 882 Patientinnen) der Patientinnen in der dritten oder späteren Therapielinie behandelt. Die Untersuchung des Einflusses dieser unterschiedlichen eingesetzten Therapielinien ergab jedoch zumindest für die vom pU betrachtet Teilpopulation für das Gesamtüberleben (p-Wert des Interaktionstests 0,833) und die Gesamtraten der SUE (p-Wert 0,301), Abbruch wegen UE (p-Wert 0,450) und schweren UE (CTCAE-Grade 3 und 4) (p-Wert 0,511) keinen Beleg für oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch dieses Kriterium. Es wird davon ausgegangen, dass diese Ergebnisse mit hinreichender Sicherheit auf die für diese Nutzenbewertung relevante Teilpopulation übertragbar sind.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patientinnen der eingeschlossenen Studien, für die vom pU betrachteten Teilpopulationen (Studie 301: Patientinnen der 2. und späteren Therapielinie; Studie EMBRACE: Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin festgelegt wurde).

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Median (Min; Max)	Geschlecht [w / m] %	Ethnie [kaukasisch / nicht kaukasisch / asiatisch + Pazifik-Insulaner / andere] n (%)	geografische Region n (%)	Therapie- abbrecher n (%)
301					[Asien / Osteuropa / Lateinamerika / Nordamerika / Südafrika / Westeuropa]	
Eribulin	438	55 (24; 80)	100 / 0	390 (89,0) / 12 (2,7) / 17 (3,9) / 19 (4,3)	13 (3,0) / 252 (57,5) / 74 (16,9) / 33 (7,5) / 5 (1,1) / 61 (13,9)	k. A. ^a
Capecitabin	444	54 (26; 80)	100 / 0	406 (91,4) / 10 (2,3) / 15 (3,4) / 13 (2,9)	9 (2,0) / 255 (57,4) / 73 (16,4) / 34 (7,7) / 5 (1,1) / 68 (15,3)	k. A. ^a
EMBRACE					[Nordamerika+Westeuropa+Australien / Osteuropa / Lateinamerika+Südafrika]	
Eribulin	198	55 (30; 85)	100 / 0	178 (89,9) / 11 (5,6) / 2 (1,0) / 7 (3,5)	125 (63,1) / 52 (26,3) / 21 (10,6)	k. A. ^b
Capecitabin oder Vinorelbin	110	55 (30; 81)	100 / 0	100 (90,9) / 9 (8,2) / 0 (0,0) / 1 (0,9)	67 (60,9) / 29 (26,4) / 14 (12,7)	k. A. ^b
a: Für die Teilpopulation (2. und spätere Therapielinien, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) liegen keine Angaben / Daten vor.						
b: Für die Teilpopulation (vor Randomisierung geplante Behandlung mit Capecitabin oder Vinorelbin, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) liegen keine Angaben / Daten vor.						
HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angaben; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen in Kategorie;						
N: Anzahl der Patientinnen in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; w: weiblich						

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsmerkmale) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Studie Gruppe	N	ECOG-PS [unbekannt / 0 / 1 / 2] n (%)	HER2/neu-Status (FISH und IHC Tests) [positiv / negativ / unbekannt] n (%)	Zeit seit der Erstdiagnose [Jahre] MW (SD) / Median (Min; Max)	Art der Erkrankung [viszeral / nicht viszeral / Fehlende Werte] n (%)	Anzahl der bisherigen Chemotherapien n (%)	Anzahl der bisherigen Chemotherapien für fortgeschrittene / metastasierende Erkrankung [1 / ≥ 2] n (%)
301						[1 / ≥ 2]	
Eribulin	438	0 (0) / 181 (41,3) / 247 (56,4) / 10 (2,3)	67 (15,3) / 290 (66,2) / 81 (18,5)	4,9 (4,29) / 3,5 (0,2; 28,3)	369 (84,2) / 63 (14,4) / 6 (1,4)	47 (10,7) / 391 (89,3)	280 (63,9) / 158 (36,1) ^a
Capecitabin	444	0 (0) / 174 (39,2) / 255 (57,4) / 15 (3,4)	64 (14,4) / 305 (68,7) / 75 (16,9)	4,3 (3,81) / 3,1 (0,2; 21,6)	397 (89,4) / 44 (9,9) / 3 (0,7)	55 (12,4) / 389 (87,6)	293 (66,0) / 151 (34,0) ^a
EMBRACE						[≤ 3 / > 3]	
Eribulin	198	4 (2,0) / 91 (46,0) / 89 (44,9) / 14 (7,1)	31 (15,7) / 141 (71,2) / 26 (13,1)	6,5 (4,95) / 5,2 (0,1; 30,8)	168 (84,8) / 29 (14,6) / 1 (0,5)	118 (59,6) / 79 (39,9)	k. A.
Capecitabin oder Vinorelbin	110	2 (1,8) / 41 (37,3) / 59 (53,6) / 8 (7,3)	13 (11,8) / 85 (77,3) / 12 (10,9)	6,2 (5,05) / 4,7 (0,6; 20,5)	91 (82,7) / 18 (16,4) / 1 (0,9)	63 (57,3) / 47 (42,7)	k. A.
a: Abweichend von den Einschlusskriterien der Studie 301 wurden insgesamt 9 Patientinnen (4 Patientinnen im Eribulinarm und 5 Patientinnen im Vergleichsarm) eingeschlossen, die mehr als 2 Chemotherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in Kategorie; N: Anzahl der Patientinnen in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Daten zu den Patientencharakteristika liegen für die beiden Studien, 301 und EMBRACE, nur für die vom pU betrachteten Teilpopulationen vor. Diese umfasst in der Studie 301 alle Patientinnen in der 2. oder späteren Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium, ungeachtet des HER2/neu-Status, und in der Studie EMBRACE die Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor Randomisierung eine Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt worden war, ebenfalls ungeachtet des HER2/neu-Status. Angaben zu den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen dieser Patientinnen (mit negativem HER2/neu-Status) liegen nicht vor.

In beide Studien wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen. Die Charakteristika der Patientinnen waren zwischen den Studien und zwischen den Behandlungsarmen größtenteils ausgewogen. Das mediane Alter lag bei 54 bis 55 Jahren. Die Patientinnen waren überwiegend kaukasischer Herkunft. In der Studie 301 kamen die Patientinnen mehrheitlich aus Osteuropa (57 %), in der Studie EMBRACE kamen sie zu etwa 61 bis 63 % aus westlichen Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Australien). Die Mehrheit der Patientinnen hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen hatte einen Tumor mit negativem HER2/neu-Status (67 % in der Studie 301 und 73 % in der Studie EMBRACE). Einen HER2/neu-positiven Tumor hatten in der Studie 301 etwa 15 % der Patientinnen, in der Studie EMBRACE etwa 14 %. Bei 18 % der Patientinnen der Studie 301 und bei 12 % der Patientinnen der Studie EMBRACE war der HER2/neu-Status unbekannt. Bei über 80 % der Patientinnen in beiden Studien waren von der Erkrankung viszerale Organe betroffen. Die Zeit seit der Erstdiagnose betrug im Mittel 4,6 Jahre in der Studie 301 und 6,4 Jahre in der Studie EMBRACE. In der Zeit hatten in der Studie 301 die meisten Patientinnen (fast 90 %) bereits 2 oder mehr Chemotherapien erhalten, in der Studie EMBRACE hatten die meisten Patientinnen (fast 60 %) bis zu 3 Chemotherapien erhalten.

Zur Anzahl der Patientinnen, die die Therapie abbrachen, lagen keine Daten für die Teilpopulation vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien

Tabelle 11 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin

Studie Charakteristika Kategorie	Eribulin	Capecitabin oder Vinorelbin
Studie 301 (Eribulin vs. Capecitabin)		
mittlere / mediane Behandlungsdauer [Tage]	N = 544 ^a	N = 546 ^a
Mittelwert (SD)	169,1 (172,9)	172,6 (182,8)
Median (Min; Max)	125,0 (21; 1372)	119,0 (21; 1442)
mittlere / mediane Beobachtungsdauer [Tage]		
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	N = 429 ^b	N = 442 ^b
Mittelwert (SD)	190,7 (183,0)	193,0 (183,7)
Median (Min; Max)	138,0 (13; 1372)	131,5 (13; 1422)
Studie EMBRACE (Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin)		
mittlere / mediane Behandlungsdauer [Tage]	N = 503 ^c	N = 247 ^d
Mittelwert (SD)	137,3 (92,6)	k. A.
Median (Min; Max)	118,0 (21; 497)	63 (k. A.)
mittlere / mediane Beobachtungsdauer [Tage]		
Morbidität	nicht erhoben	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	nicht erhoben
Nebenwirkungen	N = 195 ^e	N = 105 ^e
Mittelwert (SD)	147,5 (88,8)	138,2 (112,0)
Median (Min; Max)	128,0 (8; 506)	93,0 (1; 646)
a: Sicherheitspopulation in der Studie b: Sicherheitspopulation der Teilpopulation aus der Studie (2. und spätere Therapielinien, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) c: Sicherheitspopulation des gesamten Eribulinarms der Studie d: Sicherheitspopulation des gesamten TPC-Arms der Studie e: Sicherheitspopulation der Teilpopulation aus der Studie (vor Randomisierung geplante Behandlung mit Capecitabin oder Vinorelbin, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) HER2/neu : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPC: treatment of physician's choice; vs.: versus		

Zur Behandlungsdauer lagen für beide Studien Daten ausschließlich für jeweils die gesamte Studienpopulation vor. Dabei waren in der Studie 301 die mediane sowie die mittlere Behandlungsdauer in beiden Studienarmen vergleichbar. In der Studie EMBRACE war die mediane Behandlungsdauer im Eribulinarm mit 118 Tagen länger als im TPC-Arm (63 Tage). Zur Beobachtungsdauer waren für beide Studien jeweils Daten für die vom pU betrachteten Teilpopulationen vorhanden (Studie 301: Patientinnen in der 2. oder späteren Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium; Studie EMBRACE: Patientinnen, für die eine Behandlung mit Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war; jeweils ungeachtet des HER2/neu-Status).

Diese beschränken sich auf den Endpunkt Nebenwirkungen, die in der Studie 301 insgesamt länger dokumentiert wurden als in der Studie EMBRACE. In der Studie 301 wurden Nebenwirkungen in beiden Armen etwa gleich lang dokumentiert, in der Studie EMBRACE jedoch im Eribulinarm mit im Mittel 147,5 Tagen (Median 128 Tage) länger als im Vergleichsarm (Mittelwert 138,2 Tage; Median 93 Tage). Das hat zur Folge, dass Auswertungen für UE auf Basis von rohen Raten nicht verwertbar sind. Um den unterschiedlichen Beobachtungszeiten Rechnung zu tragen, sind stattdessen Überlebenszeitanalysen notwendig. Solche Analysen legt der pU vor. Für die Endpunkte Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in der Studie 301 keine Angaben vor.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien 301 und EMBRACE.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie 301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie EMBRACE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung A)

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Schmerz; erfasst mittels einer visuellen Analogskala (VAS).
 - Symptomatik; erfasst mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erfasst über die Funktionsskalen zur Lebensqualität des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grade 3 und 4)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Der pU zieht im Dossier (Modul 4) den Endpunkt Schmerz (erfasst mittels einer VAS) nicht heran. Dagegen zieht er weitere Endpunkte zu Nebenwirkungen heran.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder vs. Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Morbidität (Symptomatik) ^a	Morbidität (Schmerz) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)
Studie 301	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
Studie EMBRACE	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja

a: erfasst über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23
b: erfasst über visuelle Analogskala
c: erfasst über die Funktionsskalen zur Lebensqualität der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung A)

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin bzw. vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie	Studien- ebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Morbidität (Symptomatik) ^a	Morbidität (Schmerz) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)
Studie 301	N	H ^d	H ^{e,f}	- ^g	H ^{e,f}	H ^d	H ^{d,e}	H ^d
Studie EMBRACE	N	H ^d	- ^h	- ^h	- ^h	H ^d	H ^{d,e}	H ^d

a: erfasst über die Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b: erfasst über visuelle Analogskala
c: erfasst über die Funktionsskalen zur Lebensqualität der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
d: datengesteuerte Auswertung
e: Nicht-Verblindung von Patient und behandelnder Person
f: Verletzung ITT-Prinzip (hoher Anteil fehlender Werte)
g: keine Daten für die relevante Teilpopulation verfügbar
h: Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als hoch bewertet. Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in den Auswertungen und aufgrund der fehlenden Verblindung von Patientin und behandelnder Person als hoch eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der aber den Grund für die Verzerrung allein in dem hohen Anteil fehlender Werte in den Auswertungen sieht.

Der Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden aufgrund eines datengesteuerten Vorgehens bei der Auswertung (Adjustierung des Cox-Proportional-Hazards-Modell nach beobachteten Imbalances in den Baseline-Charakteristika der Patientinnen) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Der pU präsentiert jedoch auch p-Werte aus nicht adjustierten Log-Rank-Tests. Da die p-Werte der adjustierten Auswertungen nur unwesentlich von denen der nicht adjustierten Auswertungen abweichen, wird – mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE – nicht von einer eingeschränkten Ergebnis-

sicherheit ausgegangen. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch verzerrt bewertet. Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse – mit Ausnahme des Endpunkts schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4 (inklusive Neutropenie) – von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgeht. Weitere Erklärungen dazu sind Abschnitt 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.3 Ergebnisse (Fragestellung A)

2.3.2.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt

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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.3.2.3.2 HER2/neu-Status negativ

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse zum Vergleich Eribulin und Capecitabin oder Vinorelbin bei Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können und die einen negativen HER2/neu-Status aufweisen, zusammen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen der beiden Studien 301 und 305 metaanalytisch zusammengefasst. Die Studien unterscheiden sich zwar in den Punkten der Vergleichstherapie und der Therapielinie voneinander (Studie 301: Vergleich zu Capecitabin; Zweitlinientherapie; Studie 305: Vergleich zu Capecitabin oder Vinorelbin; Drittlinientherapie); der Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse der Studien wird jedoch als gering angesehen. Weitere Erläuterungen dazu sind Abschnitt 2.3.1.2 zu entnehmen.

Da für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen Daten aus 2 Studien vorliegen, ist prinzipiell die Ableitung eines Belegs für die verschiedenen Endpunkte möglich. Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind nur Daten aus einer Studie vorhanden (Studie 301). Für diese sind die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer Studie gestellt werden, nicht erfüllt (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.8.1). Für diese Endpunkte wurden aus der Studie 301 maximal Hinweise abgeleitet.

Im Dossier lagen Ergebnisse aus Überlebenszeitanalysen vor, die aber auf einem post-hoc-adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (Co-Faktoren Anzahl der betroffenen Organe und ER Status) basieren und damit potenziell verzerrt sind. Zusätzlich liegen präspezifizierte nicht adjustierte Analysen vor (Log-Rank-Test). Die Überlebenszeitanalysen aus dem adjustierten Cox-Hazards-Modell können aber für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, da die p-Werte sich nicht maßgeblich von denen aus dem nicht

adjustierten Log-Rank-Test unterscheiden. Die Ergebnisse der Studien 301 und EMBRACE werden für die Endpunkte, für die aus beiden Studien Daten vorliegen, metaanalytisch zusammengefasst dargestellt. Die Abbildungen der Meta-Analysen der beiden Studien befinden sich in Anhang C. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15 bis Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Eribulin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin) zusammen. In Anhang A sind zusätzliche Informationen zu den naiven Proportionen der unerwünschten Ereignisse dargestellt. In Anhang B ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die vom pU betrachtete Teilpopulation, ungeachtet des HER2/neu-Status, dargestellt (Abbildung 1).

Tabelle 15: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich:
Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie	Eribulin		Capecitabin oder Vinorelbin		Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin	
Endpunkt	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Studie						
Datenschnitt						
Gesamtüberleben						
Studie 301 (03/2012)	290	484 [k. A.]	305	408 [k. A.]	0,81 [0,68; 0,97]	0,048 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	141	454 [k. A.]	85	303 [k. A.]	0,56 [0,39; 0,82]	0,003 ^b
Studie EMBRACE (03/2010)	141	444 [k. A.]	85	304 [k. A.]	0,74 [0,54; 1,03]	0,063 ^b
Gesamt ^c					0,79 [0,68; 0,93]	0,004 ^d
Nebenwirkungen						
UE						
Studie 301 (03/2012)		k. A.		k. A.		
Studie EMBRACE (05/2009)		k. A.		k. A.		
SUE						
Studie 301 (03/2012)	284	n. b.	303	n. b.	0,79 [0,55; 1,13]	0,145 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	138	350 [k. A.]	80	n. b.	0,82 [0,47; 1,43]	0,562 ^b
Gesamt					0,80 [0,59; 1,08]	0,145 ^d
Abbruch wegen UE						
Studie 301 (03/2012)	284	1079 [k. A.]	303	n. b.	0,61 [0,36; 1,04]	0,058 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	138	n. b.	80	n. b.	1,05 [0,39; 2,81]	0,799 ^b
Gesamt					0,69 [0,43; 1,10]	0,118 ^d
schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)						
Studie 301 (03/2012)	284	37 [k. A.]	303	178 [k. A.]	1,73 [1,39; 2,16]	< 0,001 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	138	36 [k. A.]	80	99 [k. A.]	1,41 [0,98; 2,03]	0,067 ^b
Gesamt					1,64 [1,36; 1,98]	< 0,001 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region als Strata sowie Anzahl betroffener Organe und ER-Status als post-hoc festgelegte Co-Faktoren.
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region (geplante Analyse)
c: Meta-Analyse aus Werten zum Datenschnitt 03/2012 der Studie 301 und Werten zum Datenschnitt 03/2010 der Studie EMBRACE.
d: Meta-Analyse, eigene Berechnung
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 16: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ

Studie Endpunkt	Eribulin			Capecitabin oder Vinorelbin			Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW	Änderung Woche 6 ^b MW	N ^a	Werte Studien- beginn MW	Änderung Woche 6 ^b MW	Differenz der mittleren Änderungen [95 %-KI]; p-Wert
		[95 %-KI]	[95 %-KI]		[95 %-KI]	[95 %-KI]	
Studie 301 (Zeitpunkt 6 Wochen)							
Schmerz (VAS)	keine Daten verfügbar						
EORTC QLQ-C30 ^c							
Fatigue	217	7,4 [5,6; 9,1]	-1,37 [-4,3; 1,6]	228	8,9 [6,8; 11,0]	5,16 [2,3; 8,0]	-6,53 [-10,0; -3,1]; k. A. Hedges' g -0,30 [-0,48; -0,11] ^d
Übelkeit und Erbrechen	219	22,1 [18,9; 25,4]	-2,54 [-6,1; 1,0]	229	26,1 [22,6; 29,5]	-2,11 [-5,6; 1,4]	-0,43 [-4,5; 3,7]; k. A.
Schmerz	220	71,1 [68,4; 73,8]	5,08 [2,2; 8,0]	233	67,5 [64,8; 70,2]	3,12 [0,3; 5,9]	1,96 [-1,4; 5,3]; k. A.
Atemnot	221	35,8 [33,0; 38,7]	-1,88 [-4,9; 1,2]	232	39,2 [36,3; 42,0]	-0,96 [-3,9; 2,0]	-0,92 [-4,4; 2,6]; k. A.
Schlaflosigkeit	219	29,0 [25,1; 32,9]	-2,75 [-6,8; 1,3]	230	28,4 [24,5; 32,2]	-2,53 [-6,5; 1,4]	-0,22 [-4,9; 4,4]; k. A.
Appetitverlust	214	35,3 [31,5; 39,2]	9,11 [4,6; 13,6]	229	31,6 [28,0; 35,2]	7,90 [3,5; 12,3]	1,21 [-4,0; 6,5]; k. A.
Obstipation	217	57,7 [55,0; 60,4]	-0,44 [-3,3; 2,5]	229	54,6 [52,2; 57,1]	1,05 [-1,8; 3,9]	-1,49 [-4,9; 1,9]; k. A.
Durchfall	220	28,6 [25,1; 32,1]	-4,84 [-8,6; -1,1]	231	32,2 [28,6; 35,8]	-4,55 [-8,2; -0,9]	-0,29 [-4,7; 4,1]; k. A.
finanzielle Schwierigkeiten ^e	220	9,0 [6,9; 11,2]	0,12 [-2,4; 2,6]	232	11,2 [8,8; 13,6]	3,17 [0,7; 5,6]	-3,05 [-5,9; -0,2]; k. A. Hedges' g -0,16 [-0,35; 0,02] ^d
EORTC QLQ-BR23 ^c							
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	keine verwertbaren Daten ^f						
Brustsymptome	220	76,4 [73,2; 79,6]	1,98 [-1,6; 5,6]	233	73,3 [70,0; 76,5]	0,59 [-2,9; 4,1]	1,39 [-2,7; 5,4]; k. A.
Armsymptome	214	20,5 [18,6; 22,5]	2,14 [-0,1; 4,3]	231	23,6 [21,6; 25,5]	-3,59 [-5,7; -1,5]	5,74 [3,2; 8,2]; k. A. Hedges' g 0,35 [0,16; 0,54] ^d
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^f						

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden (bei Woche 6), die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: verwertbare Daten nur zu Woche 6
c: Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des brustkrebspezifisches Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23, Spannweite 0-100; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Symptomatik; negative Werte im Gruppenvergleich (Eribulin – Capecitabin oder Vinorelbin) bedeuten einen Vorteil für Eribulin.
d: eigene Berechnung
e: Finanzielle Schwierigkeiten sind Bestandteil des Fragebogens, werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet.
f: Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2;
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Tabelle 17: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ

Studie Endpunkt	Eribulin			Capecitabin oder Vinorelbin			Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	Änderung	Differenz der mittleren Änderungen [95 %-KI]; p-Wert
		Studien- beginn	Woche 6 ^b		Studien- beginn	Woche 6 ^b	
		MW [95 %-KI]	MW [95 %-KI]		MW [95 %-KI]	MW [95 %-KI]	
Studie 301 (Zeitpunkt 6 Wochen)							
EORTC QLQ-C30 ^c							
globaler Gesundheitsstatus	221	18,0 [14,8; 21,2]	0,59 [-3,1; 4,2]	232	23,5 [20,0; 27,0]	1,65 [-1,9; 5,2]	-1,07 [-5,3; 3,2]; k. A.
physisches Funktionsniveau	213	22,5 [19,6; 25,3]	-3,04 [-5,8; -0,3]	229	25,8 [22,8; 28,7]	-1,81 [-4,5; 0,9]	-1,23 [-4,4; 1,9]; k. A.
Rollen- Funktionsniveau	215	68,0 [64,7; 71,3]	3,09 [-0,3; 6,4]	229	64,5 [61,1; 67,9]	4,80 [1,6; 8,0]	-1,71 [-5,5; 2,1]; k. A.
emotionales Funktionsniveau	210	17,2 [14,7; 19,7]	-2,70 [-5,0; -0,4]	228	20,5 [17,6; 23,5]	-2,49 [-4,7; -0,3]	-0,20 [-2,8; 2,4]; k. A.
kognitives Funktionsniveau	220	82,8 [80,5; 85,1]	1,97 [-0,7; 4,6]	233	80,9 [78,5; 83,4]	-0,79 [-3,4; 1,8]	2,76 [-0,3; 5,8]; k. A.
soziales Funktionsniveau	217	12,6 [9,8; 15,3]	0,87 [-2,5; 4,2]	229	15,6 [12,4; 18,7]	0,11 [-3,1; 3,3]	0,76 [-3,1; 4,6]; k. A.
EORTC QLQ-BR23 ^d							
Körperbild	221	29,9 [26,6; 33,3]	-4,15 [-7,6; -0,7]	234	34,2 [30,8; 37,7]	-4,54 [-7,9; -1,2]	0,39 [-3,6; 4,3]; k. A.
sexuelle Funktion	221	73,1 [70,7; 75,6]	1,60 [-0,9; 4,1)	232	71,0 [68,6; 73,5]	0,20 [-2,3; 2,7]	1,40 [-1,5; 4,3]; k. A.
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten ^e						
Zukunfts- perspektive	keine verwertbaren Daten ^e						

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: valide Daten nur zu Woche 6 (keine Ersetzung fehlender Werte)
c: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, Spannweite 0–100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; positive Effekte im Gruppenvergleich (Eribulin – Capecitabin oder Vinorelbin) bedeuten einen Vorteil für Eribulin
d: Brustkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC Fragebogens; EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen, Spannweite 0–100; höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; positive Effekte im Gruppenvergleich (Eribulin – Capecitabin oder Vinorelbin) bedeuten einen Vorteil für Eribulin; Ausnahme: sexuelle Funktion und sexueller Genuss: niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Funktionalität; negative Effekte im Gruppenvergleich (Eribulin – Capecitabin oder Vinorelbin) bedeuten einen Vorteil für Eribulin.
e: Diskrepanzen zwischen der Hauptanalyse und der Subgruppenanalyse hinsichtlich der in der Analyse berücksichtigten Patienten.
EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2;
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Übergreifend ist anzumerken, dass der pU die Bewertung des Zusatznutzens für die von ihm betrachtete Teilpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ungeachtet des HER2/neu-Status, vornimmt. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung präsentiert der pU in Modul 4 zwar die Ergebnisse (in Form von Subgruppenanalysen für den HER2/neu-Status), leitet daraus aber keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab.

Mortalität

Gesamtüberleben

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 (siehe Anhang C).

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

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

Symptomatik

Aspekte der Symptomatik wurden in der Studie 301 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 erhoben. Für beide Messinstrumente wurde die Differenz der mittleren Änderung der Werte zum Zeitpunkt 6 Wochen betrachtet.

Für den mittels EORTC QLQ-C30 gemessenen Endpunkt Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eribulin. Allerdings lag das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für den mittels EORTC QLQ-BR23 gemessenen Endpunkt Armsymptome zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eribulin. Allerdings lag das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Durchfall und Brustsymptome zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Für die Endpunkte Nebenwirkungen der systemischen Behandlung und Belastung durch Haarausfall lagen aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen in der Auswertung keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 301 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Für beide Messinstrumente wurde die Differenz der mittleren Änderung der Werte zum Zeitpunkt 6 Wochen betrachtet.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, physisches Funktionsniveau, Rollen-Funktionsniveau, emotionales Funktionsniveau, kognitives Funktionsniveau, soziales Funktionsniveau, Körperbild und sexuelle Funktion zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Endpunkte damit jeweils nicht belegt.

Bei den Endpunkten sexueller Genuss und Zukunftsperspektive lagen aufgrund von widersprüchlichen Daten keine verwertbaren Daten vor (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE

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 Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin, damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE 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 Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin, damit nicht belegt.

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

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 zu Capecitabin oder Vinorelbin. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen größeren Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung A)

Für die relevanten Teilpopulationen lagen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.2 sowie 4.3.2.1.3.2 des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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.

2.3.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt

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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist bei diesen Patientinnen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin) nicht belegt.

2.3.3.2 HER2/neu-Status negativ

2.3.3.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dem gegenüber ergibt sich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) ein Beleg für einen größeren Schaden durch Eribulin. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin Mediane Zeit bis Ereignis / Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben ^c	Median: n. b. HR: 0,79 [0,68; 0,93] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Mortalität 0,85 < KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
Schmerz (VAS)	keine Daten verfügbar	
EORTC QLQ-C30 ^d		
Fatigue ^e	-1,37 vs. 5,16 MW: -6,53 [-10,0; -3,1] p = k. A. Hedges' g: -0,30 [-0,48; -0,11]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen ^e	-2,54 vs. -2,1 MW: -0,43 [-4,5; 3,7] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz ^e	5,08 vs. 3,12 MW: 1,96 [-1,4; 5,3] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Atemnot ^e	-1,88 vs. -0,96 MW: -0,92 [-4,4; 2,6] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit ^e	-2,75 vs. -2,53 MW: -0,22 [-4,9; 4,4] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust ^e	9,11 vs. 7,90 MW: 1,21 [-4,0; 6,5] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation ^e	-0,44 vs. 1,05 MW: -1,49 [-4,9; 1,9] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Durchfall ^e	-4,84 vs. -4,55 MW: -0,29 [-4,7; 4,1] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin Mediane Zeit bis Ereignis / Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-BR23^d		
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	keine verwertbaren Daten	
Brustsymptome ^e	1,98 vs. 0,59 MW: 1,39 [-2,7; 5,4] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Armsymptome ^e	-2,14 vs. -3,59 MW: 5,74 [3,2; 8,2] p = k. A. Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,54]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall ^e	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30^d		
globaler Gesundheitsstatus ^e	0,59 vs. 1,65 MW: -1,07 [-5,3; 3,2] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physisches Funktionsniveau ^e	-3,04 vs. -1,81 MW: -1,23 [-4,4; 1,9] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollen-Funktionsniveau ^e	3,09 vs. 4,80 MW: -1,71 [-5,5; 2,1] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionales Funktionsniveau ^e	-2,70 vs. -2,49 MW: -0,20 [-2,8; 2,4] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitives Funktionsniveau ^e	1,97 vs. -0,79 MW: 2,76 [-0,3; 5,8] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziales Funktionsniveau ^e	0,87 vs. 0,11 MW: 0,76 [-3,1; 4,6] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin Mediane Zeit bis Ereignis / Ereignisanteil / mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
EORTC QLQ-BR23 ^d		
Körperbild ^e	-4,15 vs. -4,54 MW: 0,39 [-3,6; 4,3] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion ^e	1,60 vs. 0,20 MW: 1,40 [-1,5; 4,3] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten	
Zukunftsperspektive	keine verwertbaren Daten	
Nebenwirkungen		
SUE ^f	Median: n. b. HR: 0,80 [0,59; 1,08] p = 0,145	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE ^f	Median: n. b. HR: 0,69 [0,43; 1,10] p = 0,118	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) ^f	Median: n. b. HR: 1,64 [1,36; 1,98] HR ^g : 0,61 [0,51; 0,74] p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß erheblich
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: Daten der Meta-Analyse aus Werten zum Datenschnitt 03/2012 der Studie 301 und Werten zum Datenschnitt 03/2010 der Studie EMBRACE. Eigene Berechnung. d: Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen nur aus Studie 301 vor. e: mittlere Änderung nach Woche 6 im Vergleich zum Studienbeginn f: Daten der Meta-Analyse aus Werten zum Datenschnitt 03/2012 der Studie 301 und Werten zum Datenschnitt 05/2009 der Studie EMBRACE. Eigene Berechnung. g: Hazard Capecitabin / Vinorelbin vs. Eribulin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast cancer module; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

2.3.3.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst für Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung A, HER2/neu-Status negativ)

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UE [CTCAE-Grade 3 und 4])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 patienten-individuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin.

Tabelle 29 in Abschnitt 2.6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Die Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die von ihm betrachtete Teilpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ungeachtet des HER2/neu-Status, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung A)

Eisai. E7389 versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 31.07.2013 [Zugriff: 16.01.2014]. URL:

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00337103>.

Eisai. A phase III open label, randomized two-parallel-arm multicenter study of E7389 versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: study E7389-G000-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Eisai. E7389 versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.03.2012 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00388726>.

Eisai. The EMBRACE trial: Eisai metastatic breast cancer study assessing physician's choice versus E7389; a phase 3 open label, randomized parallel two-arm multi-center study of E7389 versus "treatment of physician's choice" in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens including an anthracycline and a taxane; study E7389-G000-305; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Cortes J, Twelves C, Wanders J, Wang W, Vahdat L, Dutcus C. Clinical response to eribulin in patients with metastatic breast cancer is independent of time to first metastatic event. Breast 2011; 20(Suppl 4): S48-S49.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eribulin (bis zum 30.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Eribulin (letzte Suche am 15.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 06.05.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 14.08.2014)

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.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung B)

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 20: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie EMBRACE	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Es wurde die Studie EMBRACE identifiziert. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 27.10.2011 für die erste Nutzenbewertung von Eribulin vorgelegt (Auftrag A11-26 [3]). 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. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aus dieser Studie lediglich eine Teilpopulation herangezogen.

Wie bereits für Fragestellung A (siehe Abschnitt 2.3.1.1) beschrieben wurden die Patientinnen in der Studie EMBRACE im Vergleichsarm mit einer vom Prüfarzt festgelegten Therapie (TPC, treatment of physician's choice) behandelt, die für alle Patientinnen vor der Gruppenzuteilung festgelegt wurde. Dabei wurde für 143 (28,1 %) von insgesamt 508 Patientinnen im Eribulinarm und für 65 (25,6 %) von insgesamt 254 Patientinnen im Vergleichsarm eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan festgelegt. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation stellt der pU in Modul 4 dar und leitet daraus den Zusatznutzen von Eribulin ab. Von dieser vom pU betrachteten Teilpopulation können für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch lediglich Aussagen für die Patientinnen mit einem negativen HER2/neu-Status getroffen werden (171 [82,2 %] von 208 Patientinnen). Im Folgenden wird diese Patientenpopulation als relevante Teilpopulation bezeichnet. Für Patientinnen mit einem positiven oder unbekannten HER2/neu-Status (24 [11,5 %] positiv, 13 [6,3 %] unbekannt) liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Gründe hierfür sind in Fragestellung A erläutert (Abschnitt 2.3.1).

Ergebnisse zu der 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. Diese Auswertungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin primär herangezogen. Sofern diese Auswertungen im Dossier nicht vorliegen, werden die Ergebnisse der vom pU betrachteten Teilpopulation herangezogen. Dies ist möglich, da sich über 80 % der Patientinnen mit einem negativem HER2/neu-Status in der vom pU betrachteten Teilpopulation befinden.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Teilpopulation der Patientinnen betrachtet, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan festgelegt wurde, unabhängig vom HER2/neu-Status der Patientinnen.

Abschnitt 2.4.4 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 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B)

Charakterisierung der Studien und der Interventionen

Die Charakteristika der Studie EMBRACE sowie Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte sind Abschnitt 2.3.1.2 zu Fragestellung A zu entnehmen (Tabelle 6 bis Tabelle 8)

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 21 zeigt die Charakteristika der Patientinnen der Studie EMBRACE, für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Patientinnen für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan festgelegt wurde.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Studie Charakteristika Kategorie	Eribulin	Anthrazyklin oder Taxan
Studie EMBRACE		
N	143	65
Alter [Jahre]: Median (Min; Max)	55 (30; 79)	60 (32; 77)
Geschlecht: [w / m], %	100 / 0	100 / 0
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	138 (96,5)	60 (92,3)
nicht kaukasisch	1 (0,7)	3 (4,6)
asiatisch / Pazifik-Insulaner	0	1 (1,5)
andere	4 (2,8)	1 (1,5)
geografische Region, n (%)		
Nordamerika/Westeuropa/Australien	113 (79,0)	53 (81,5)
Osteuropa	24 (16,8)	10 (15,4)
Lateinamerika/Südafrika	6 (4,2)	2 (3,1)
ECOG-PS, n (%)		
unbekannt	3 (2,1)	1 (1,5)
0	58 (40,6)	28 (43,1)
1	71 (49,7)	28 (43,1)
2	11 (7,7)	8 (12,3)
HER2/neu-Status (FISH und IHC Tests), n (%)		
positiv	17 (11,9)	7 (10,8)
negativ	114 (79,7)	57 (87,7)
unbekannt	12 (8,4)	1 (1,5)
Zeit seit der Erstdiagnose [Jahre]		
Mittelwert (SD)	7,7 (5,6)	7,1 (4,8)
Median (Min; Max)	6,0 (0,8; 37,4)	6,1 (1,4; 22,9)
Art der Erkrankung, n (%)		
viszeral	124 (86,7)	52 (80,0)
nicht viszeral	18 (12,6)	12 (18,5)
fehlende Werte	1 (0,7)	1 (1,5)
Anzahl der bisherigen Chemotherapien, n (%)		
≤ 3	48 (33,6)	20 (30,8)
> 3	94 (65,7)	45 (69,2)
Therapieabbrecher, n (%) ^a	k. A.	k. A.
a: Für die Teilpopulation (vor Randomisierung geplante Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) liegen keine Angaben / Daten vor.		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Daten zu den Patientencharakteristika liegen für die Studie EMBRACE nur für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Patientinnen vor, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan bestimmt worden war. Angaben zu der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (mit negativem HER2/neu-Status) liegen nicht vor.

In die Studie wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen. Die Charakteristika der Patientinnen waren zwischen den Armen größtenteils ausgewogen. Das mediane Alter war im Eribulinarm mit 55 Jahren etwas niedriger als im Vergleichsarm (60 Jahre). Die Patientinnen waren überwiegend kaukasischer Herkunft und kamen überwiegend aus westlichen Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Australien; ca. 80 %). Einen ECOG-PS von 0 oder 1 hatten im Eribulinarm 40,6 % bzw. 49,7 % der Patientinnen gegenüber jeweils 43,1 % der Patientinnen im Vergleichsarm (Anthrazyklin oder Taxan). Bei etwa 8 % der Patientinnen im Eribulinarm und 12 % im Vergleichsarm lag ein ECOG-PS von 2 vor.

Die Mehrheit der Patientinnen hatte einen Tumor mit negativem HER2/neu-Status (79,7 % der Patientinnen im Eribulinarm und 87,7 % der Patientinnen im Vergleichsarm), etwa 12 bzw. 11 % der Patientinnen im Eribulinarm bzw. im Vergleichsarm hatten einen HER2/neu-überexprimierenden Tumor und bei 8,4 % bzw. 1,5 % der Patientinnen war der HER2/neu-Status unbekannt. Die Zeit seit der Erstdiagnose betrug im Mittel 7,5 Jahre. In der Zeit hatten zwei Drittel der Patientinnen mehr als 3 Chemotherapien erhalten, die übrigen Patientinnen hatten 3 Chemotherapien oder weniger erhalten. Zur Anzahl der Chemotherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung lagen keine Daten vor. Bei über 80 % der Patientinnen waren von der Erkrankung viszerale Organe betroffen.

Zur Anzahl der Patientinnen, die die Therapie abbrachen, lagen für die Teilpopulation keine Daten vor.

Tabelle 22 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 22: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan

Studie Charakteristika Kategorie	Eribulin	Anthrazyklin oder Taxan
Studie EMBRACE		
mittlere / mediane Behandlungsdauer [Tage]	N = 503 ^a	N = 247 ^b
Mittelwert (SD)	137,3 (92,6)	k. A.
Median (Min; Max)	118,0 (21; 497)	63 (k. A.)
mittlere / mediane Beobachtungsdauer [Tage]		
Morbidität	nicht erhoben	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	nicht erhoben
Nebenwirkungen	N = 143 ^c	N = 62 ^c
Mittelwert (SD)	146,2 (88,0)	120,6 (77,5)
Median (Min; Max)	134,0 (1; 470)	92,5 (1; 472)
a: Sicherheitspopulation des gesamten Eribulinarms der Studie b: Sicherheitspopulation des gesamten TPC-Arms der Studie c: Sicherheitspopulation der relevanten Teilpopulation aus der Studie (vor Randomisierung geplante Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan, HER2/neu-Status positiv + negativ + unbekannt) k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Zur Behandlungsdauer lagen Daten für die gesamte Studienpopulation vor. Dabei war die mediane Behandlungsdauer im Eribulinarm mit 118 Tagen länger als im TPC-Arm (63 Tage). Zur Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse lagen Daten für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Patientinnen vor, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan vorgesehen war, ungeachtet des HER2/neu-Status. Die unerwünschten Ereignisse wurden im Eribulinarm mit im Mittel 146,2 Tagen (Median 134,0 Tage) länger dokumentiert als im Vergleichsarm (Mittelwert 120,6 Tage; Median 92,5 Tage). Das hat zur Folge, dass Auswertungen für UE auf Basis von rohen Raten nicht verwertbar sind. Um den unterschiedlichen Beobachtungszeiten Rechnung zu tragen, sind stattdessen Überlebenszeitanalysen notwendig. Solche Analysen legt der pU vor.

Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene sind Tabelle 12 in Abschnitt 2.3.1.2 der Fragestellung A zu entnehmen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie EMBRACE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

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-F des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung B)

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 13 in Abschnitt 2.3.1.2 (Fragestellung A) zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie EMBRACE Daten zur Verfügung standen.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl, befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 sowie des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung B)

Tabelle 14 in Abschnitt 2.3.2.2 (Fragestellung A) beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als hoch bewertet. Jedoch wird – mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE – nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. Weitere Erläuterungen dazu sind den Abschnitten 2.3.2.2 (Fragestellung A) und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

Weitere Informationen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3 sowie Anhang 4-F des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.3 Ergebnisse (Fragestellung B)

2.4.2.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt

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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.4.2.3.2 HER2/neu-Status negativ

Tabelle 23 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Eribulin und Anthrazyklin oder Taxan bei Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt und die einen negativen HER2/neu-Status aufweisen, zusammen. Im Dossier lagen zu den Ergebnissen Überlebenszeitanalysen vor, die aber auf einem post-hoc-adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (Co-Faktoren Anzahl der betroffenen Organe und ER Status) basieren und damit potenziell verzerrt sind. Zusätzlich liegen präspezifizierte nicht adjustierte Analysen vor (Log-Rank-Test). Die Überlebenszeitanalysen aus dem adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell können aber für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, da die p-Werte sich nicht maßgeblich von denen aus dem nicht adjustierten Log-Rank-Test unterscheiden. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In Anhang A sind zusätzliche Informationen zu den naiven Proportionen der unerwünschten Ereignisse dargestellt. In Anhang B ist die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan vorgesehen war, dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan		Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Studie EMBRACE						
Gesamtüberleben						
Datenschnitt 05/2009	114	394 [k. A.]	57	444 [k. A.]	1,18 [0,75; 1,85]	0,433
Datenschnitt 03/2010	114	410 [k. A.]	57	396 [k. A.]	1,02 [0,70; 1,47]	0,931
Nebenwirkungen						
UE		k. A.		k. A.		
SUE	114	399 [k. A.]	54	n. b.	1,01 [0,53; 1,91]	0,888
Abbruch wegen UE	114	n. b.	54	n. b.	0,38 [0,17; 0,86]	0,017
schwere UE (CTCAE- Grade 3 und 4)	114	31 [k. A.]	54	n. b.	1,95 [1,23; 3,10]	0,003
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region als Strata, sowie Anzahl betroffener Organe und ER-Status als post-hoc festgelegte Co-Faktoren. b: Log-Rank-Test stratifiziert nach Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region (geplante Analyse) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

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

Übergreifend ist anzumerken, dass der pU die Bewertung des Zusatznutzens für die von ihm betrachtete Teilpopulation der Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan vorgesehen war, ungeachtet des HER2/neu-Status vornimmt und für diese Population Aussagen zum Zusatznutzen ableitet. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung (HER2/neu negative Patientinnen) präsentiert der pU in Modul 4 zwar die Ergebnisse (in Form von Subgruppenanalysen für den HER2/neu-Status), leitet daraus aber keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab.

Mortalität***Gesamtüberleben***

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand des 2. Datenschnittes bestimmt, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind, wobei sich für den 1. Datenschnitt kein relevant anderes Ergebnis zeigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in beiden Datenschnitten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan, nicht belegt.

Morbidität

Der pU legt im Dossier keine Daten zur Morbidität vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen***SUE***

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.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eribulin im Vergleich zu 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, der patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan.

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Eribulin im Vergleich zu Anthrazyklin oder Taxan. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der patientenindividuell bestimmten, erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3, sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung B)

Für die relevante Teilpopulation der Studie EMBRACE (Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor Randomisierung eine Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan bestimmt worden war mit negativem HER2/neu-Status) lagen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor. Diese relevante Teilpopulation macht aber insgesamt 82,2 % der vom pU betrachteten Teilpopulation der Patientinnen, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan vorgesehen war, aus. Für diese Teilpopulation liegen im Dossier Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren vor. Daher können für die vorliegende Bewertung die Subgruppenanalysen der gesamten Teilpopulation herangezogen werden. Ein potenzieller Zusatznutzen wird aber nur für Patientinnen mit HER2/neu-negativem Brustkrebs abgeleitet. Für Patientinnen mit positivem oder unbekannten HER2/neu-Status liegen keine verwertbaren Daten vor.

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

- Alter (< 40 Jahre / ≥ 40 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- Hormonrezeptorstatus (ER positiv oder PR positiv / ER negativ und PR negativ / unbekannt)
- Art der Erkrankung (viszeral / nicht viszeral)
- Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe (≤ 2 / > 2)
- Anzahl vorheriger Chemotherapieregime (≤ 3 / > 3)
- ECOG-PS (0 / 1 / 2)

Gesamtüberleben

Tabelle 24 zeigt die Subgruppen zum Gesamtüberleben, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 24: Subgruppen: Gesamtüberleben nach den Merkmalen Anzahl der betroffenen Organe und ethnische Gruppe – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Studie Merkmal Subgruppe	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan		Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert
Studie EMBRACE						
Gesamtüberleben (Datenschnitt 03/2010)						
Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe						
≤ 2	73	431 [k. A.]	31	348 [k. A.]	0,80 [0,48; 1,33]	0,464 ^b
> 2	70	348 [k. A.]	34	428 [k. A.]	1,35 [0,81; 2,26]	0,285 ^b
					Interaktion:	0,176
ethnische Gruppe						
kaukasisch	138	410 [k. A.]	60	382 [k. A.]	1,07 [0,74; 1,54]	0,713 ^b
nicht kaukasisch ^c	5	126 [k. A.]	5	527 [k. A.]	10,76 [1,08; 107,5]	0,013
					Interaktion:	0,112
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region als Strata, sowie Anzahl betroffener Organe und ER-Status als post-hoc festgelegte Co-Faktoren						
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region (geplante Analyse)						
c: Keine Stratifizierung aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen. Die Subgruppe der Nicht-Kaukasier umfasst die ethnischen Gruppen Nicht-Kaukasier, Asiaten und Pazifik-Insulaner sowie Andere.						
ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum finalen Datenschnitt jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe und ethnische Gruppe. Da dieser Datenschnitt aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger ist, beruhen die folgenden Aussagen zum Zusatznutzen ausschließlich auf diesem Datenschnitt.

Für Patienten mit maximal 2 oder mit mehr als 2 von der Erkrankung betroffenen Organen ergab die Behandlung mit Eribulin jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Anthrazyklinen oder Taxanen. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen der Patientinnen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt. Auch in der gesamten relevanten Teilpopulation war der Effekt nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 23).

Für Patientinnen kaukasischer Herkunft ergab die Behandlung mit Eribulin keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Anthrazyklinen oder Taxanen. Daraus ergibt sich für diese Subgruppe 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 zu 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, wird die Wahrscheinlichkeit für einen geringeren Nutzen auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

SUE

Tabelle 25 zeigt die Subgruppen zu SUE, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 25: Subgruppen: SUE nach dem Merkmal Alter – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Studie Merkmal Subgruppe	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan		Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Studie EMBRACE						
SUE (Datenschnitt 05/2009)						
Alter						
< 40 Jahre	8	n. b.	2	n. b.	k. A.	k. A.
≥ 40 und < 65	112	399 [k. A.]	42	n. b.	0,86 [0,42; 1,73]	0,703 ^b
≥ 65	23	n. b.	18	n. b.	2,27 [0,44; 11,61]	0,288 ^b
					Interaktion:	0,199
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region als Strata, sowie Anzahl betroffener Organe und ER-Status als post-hoc festgelegte Co-Faktoren						
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region (geplante Analyse)						
ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio;						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für den Endpunkt SUE zeigte sich zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Das statistisch signifikante Ergebnis des Interaktionstests basiert jedoch auf der Abweichung der Gruppe der Patientinnen unter 40 Jahren. Da für diese

Subgruppe aufgrund der extrem geringen Fallzahlen keine Effektschätzung vorliegt, sind die Ergebnisse für diese Subgruppe mit hoher Unsicherheit behaftet und nicht hinreichend interpretierbar. Die Ergebnisse der beiden anderen Alterskategorien (≥ 40 und < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) weisen keine Heterogenität auf. Daher werden keine getrennten Aussagen für die einzelnen Subgruppen getroffen, sondern der Schätzer der gesamten relevanten Teilpopulation herangezogen.

Daraus ergibt sich für das Merkmal Alter in den betrachteten Alterskategorien kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Tabelle 26 zeigt die Subgruppen zu schweren UE (CTCAE-Grade 3 und 4), für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 26: Subgruppen: schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) nach den Merkmalen Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe und Alter – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Studie Merkmal Subgruppe	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan		Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Studie EMBRACE						
Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) (Datenschnitt 05/2009)						
Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe						
≤ 2	73	34 [k. A.]	30	54 [k. A.]	1,42 [0,80; 2,53]	0,316 ^b
> 2	70	37 [k. A.]	32	n. b.	3,04 [1,50; 6,14]	0,002 ^b
					Interaktion:	0,075
Alter						
< 40 Jahre	8	61 [k. A.]	2	8 [k. A.]	n. b.	0,069 ^c
≥ 40 und < 65	112	31 [k. A.]	42	118 [k. A.]	1,64 [0,99; 2,72]	0,027 ^b
≥ 65	23	43 [k. A.]	18	n. b.	2,77 [1,02; 7,56]	0,039 ^b
					Interaktion:	0,063
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region als Strata, sowie Anzahl betroffener Organe und ER-Status als post-hoc festgelegte Co-Faktoren						
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2/neu-Status, Capecitabin-Vorbehandlung und geografischer Region (geplante Analyse)						
c: Log-Rank-Test, keine Stratifizierung aufgrund zu geringer Anzahl von Ereignissen.						
ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio;						
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar;						
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4), zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe und Alter.

Für Patientinnen mit maximal 2 von der Erkrankung betroffenen Organen ergab die Behandlung mit Eribulin keinen statistisch signifikanten Unterschied für die schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4) im Vergleich zu Anthrazyklinen oder Taxanen. Für die gesamte betrachtete Teilpopulation hingegen lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin vor (siehe Tabelle 23). Da insgesamt nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, kann für die Subgruppe der Patientinnen mit ≤ 2 von der Erkrankung betroffenen Organen nicht davon ausgegangen werden, dass kein Effekt vorliegt. Daher wird für diese Subgruppe der in der betrachteten Teilpopulation beobachtete Effekt berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit dieses Effekts wird jedoch auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Für das Merkmal Alter basiert das statistisch signifikante Ergebnis des Interaktionstests jedoch auf der Abweichung der Gruppe der Patientinnen unter 40 Jahren. Da für diese Subgruppe aufgrund der extrem geringen Fallzahlen keine Effektschätzung vorliegt, sind die Ergebnisse für diese Subgruppe mit hoher Unsicherheit behaftet und nicht hinreichend interpretierbar. Die Ergebnisse der beiden anderen Alterskategorien (≥ 40 und < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) weisen keine Heterogenität auf. Daher werden keine getrennten Aussagen für die einzelnen Subgruppen getroffen, sondern der Schätzer der gesamten relevanten Teilpopulation herangezogen.

Daraus ergibt sich für das Merkmal Alter in den betrachteten Alterskategorien kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diesen Endpunkt.

Weitere Informationen zu Subgruppenergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.2 sowie 4.3.2.1.3.2 des Dossiers und im Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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.

2.4.3.1 HER2/neu-Status positiv / unbekannt

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, liegen keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist bei diesen Patientinnen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie) nicht belegt.

2.4.3.2 HER2/neu-Status negativ

2.4.3.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Eribulin im Vergleich zur patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Dem gegenüber ergeben sich für verschiedene Subgruppen Hinweise auf oder Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen beziehungsweise einen größeren Schaden durch Eribulin. So ergibt sich für Patientinnen nicht kaukasischer Herkunft ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) ergibt sich für Patientinnen mit ≤ 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden. Für Patientinnen mit mehr als 2 durch die Erkrankung betroffenen Organen zeigt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen größeren Schaden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal	Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben (Datenschnitt 03/2010)	Median: 410 vs. 396 Tage HR: 1,02 [0,70; 1,47] p = 0,931	
ethnische Gruppe kaukasisch	Median: 410 vs. 382 Tage HR: 1,07 [0,74; 1,54] p = 0,713	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nicht kaukasisch	Median: 126 vs. 527 Tage HR: 10,76 [1,08; 107,5] HR ^c : 0,09 [0,01; 0,93] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie Mortalität 0,85 < KI ₀ < 0,95 geringerer Nutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)
Morbidität		
	keine Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine Daten	
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 399 Tage vs. n. b. HR: 1,01 [0,53; 1,91] p = 0,888	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. b. HR: 0,38 [0,17; 0,86] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 < KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß gering

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal	Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)	Median: 31 Tage vs. n. b. HR: 1,95 [1,23; 3,10] HR ^c : 0,51 [0,32; 0,81] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Anzahl der betroffenen Organe ≤ 2	Median: 34 vs. 54 Tage HR: 1,42 [0,80; 2,53] p = 0,316 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	größerer Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)
> 2	Median: 37 Tage vs. n. b. HR: 3,04 [1,50; 6,14] HR ^c : 0,33 [0,16; 0,67] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß erheblich
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: Hazard Anthrazyklin / Taxan vs. Eribulin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.4.3.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung B, HER2/neu-Status negativ)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE - Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß gering	Mortalität: Gesamtüberleben ▪ ethnische Gruppe – nicht kaukasisch - Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) - Anzahl der betroffenen Organe ▪ ≤ 2 - Anhaltspunkt für größeren Schaden – Ausmaß nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich) ▪ > 2 - Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß erheblich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Tabelle 29 in Abschnitt 2.6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Die Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Population der Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, ungeachtet des HER2/neu-Status, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung B)

Eisai. E7389 versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.03.2012 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00388726>.

Eisai. The EMBRACE trial: Eisai metastatic breast cancer study assessing physician's choice versus E7389; a phase 3 open label, randomized parallel two-arm multi-center study of E7389 versus "treatment of physician's choice" in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens including an anthracycline and a taxane; study E7389-G000-305; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Cortes J, Twelves C, Wanders J, Wang W, Vahdat L, Dutcus C. Clinical response to eribulin in patients with metastatic breast cancer is independent of time to first metastatic event. Breast 2011; 20(Suppl 4): S48-S49.

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

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eribulin (bis zum 30.05.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Eribulin (letzte Suche am 15.05.2014)
- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 06.05.2014)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Eribulin bei Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C zu Eribulin bei Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, legt der pU keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen von Eribulin bei Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

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). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung C)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein 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) ermitteln lässt.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien dar.

Tabelle 29: 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	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
Anzahl der betroffenen Organe ≤ 2		Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Anzahl der betroffenen Organe > 2		
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 vorangeganene(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		

Der pU führt für die jeweiligen für die Bewertung relevanten Populationen keine Einschätzung zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

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.

Für **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können** (Fragestellung A), benennt der pU eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für **Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt** (Fragestellung B), benennt der pU eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Behandlung.

Der pU geht dabei – entsprechend der Feststellung des G-BA – 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.

Sofern angezeigt, benennt der pU für die Behandlung von **Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist** (Fragestellung C), die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie einer Anti-HER2/neu-Therapie mit:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft)

oder

- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)

Insgesamt folgt der pU bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen der Festlegung des G-BA. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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 Eribulin in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, und deren Vortherapien ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben sollten, zu bestimmen, im Vergleich zu anderen, patientenindividuell bestimmten Chemotherapien in den nachfolgend, vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen mit entsprechender zweckmäßiger Vergleichstherapie. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ohne Vorgabe einer Mindestdauer erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Die Abweichungen betreffen die vom pU betrachteten Patientengruppen. Der pU leitet aus dem Anwendungsgebiet für Eribulin die folgenden Teilpopulationen ab, die er zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens untersucht:

- Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können,
- Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.

Der pU geht dabei – sowie auch der G-BA – 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. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf eine detaillierte Analyse der Daten für Patientinnen, für die eine HER2/neu-gerichtete Therapie noch angezeigt wäre. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese Population der Patientinnen als separate Teilpopulation angesehen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden somit die folgenden Fragestellungen betrachtet:

- Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Fragestellung A)
- Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (Fragestellung B)
- Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C); da der pU keine Studie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Eribulin einschließt, wird diese Fragestellung – mit Ausnahme der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 3 Fragestellungen separat kommentiert.

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 und 4.2.5.1) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. 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 4.2.3.1, an, die eingeschlossenen Studien 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. Dabei nennt der pU mit Bezug auf die Studie 301 verschiedene Patientencharakteristika. Für einen Teil stellt der pU jedoch keine Daten dar (u. a. Zeit seit der letzten Progression, die Dauer der letzten Chemotherapie). Insgesamt sind die vom pU genannten Charakteristika jedoch ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. In Tabelle 9 und Tabelle 21 der vorliegenden Bewertung sind diejenigen vom pU genannten Patientencharakteristika dargestellt, die eine ausreichende Charakterisierung der Patientenpopulation gewährleisten.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb diese aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin 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 Endpunkten, 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. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 die Durchführung von Meta-Analysen unter Verwendung von individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analysen). Dem Vorgehen des pU zur Untersuchung von Heterogenität basierend auf Cochran's Q-Test wird grundsätzlich gefolgt. Der pU nimmt eine Unterscheidung in Beleg für ($p < 0,05$) und Hinweis auf ($0,05 \leq p < 0,2$) Heterogenität vor ohne dies näher zu begründen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Gemäß der Methodik des IQWiG wird bei einem p-Wert $< 0,2$ von einer bedeutsamen Heterogenität ausgegangen [8]. Für die Berechnung eines gepoolten Schätzers führt der pU IPD-Meta-Analysen basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell durch. Der pU wählt ein Modell mit festen Effekten ohne dies explizit zu begründen. Für die Nutzenbewertung wurden daher eigene Meta-Analysen mit zufälligen Effekten gemäß den Methoden des IQWiG [8] durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Für das Gesamtüberleben, jedoch nicht für andere relevante Endpunkte, präsentiert der pU im Rahmen von Sensitivitätsanalysen Ergebnisse aus Cox-Modellen ohne Adjustierung nach post-hoc ausgewählten Co-Faktoren. Diese Auswertungen basieren jedoch auf der gesamten Studienpopulation, sodass zur Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin primär die vorliegenden Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen herangezogen werden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 keine expliziten Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Es wird lediglich die Methode der Berechnung der Effektschätzer innerhalb von Subgruppen angegeben, jedoch keine Methodik zur Analyse einer Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal definiert. In den Ergebnistabellen finden sich allerdings Angaben, dass Interaktionstests mithilfe von Interaktionstermen im Rahmen eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet wurden. Zusätzlich findet sich im Ergebnisteil des Moduls 4 der Hinweis, dass eine Unterscheidung in Beleg für ($p < 0,05$) und Hinweis auf ($0,05 \leq p < 0,20$) eine Interaktion vorgenommen wird. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Fragestellung A), liegen keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) vor. Eine weitere Kommentierung der Subgruppenmerkmale und anderer Effektmodifikatoren für diese Fragestellung entfällt daher. Für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (Fragestellung B), macht die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status über 80 % der vom pU betrachteten Patientenpopulation aus. Daher können die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen für die von ihm betrachtete Teilpopulation (unabhängig vom HER2/neu-Status) der Studie EMBRACE herangezogen werden.

Der pU führt die von ihm betrachteten Effektmodifikatoren auf, ohne die Relevanz dieser Analysen im Einzelnen zu begründen. Er gibt die folgenden Effektmodifikatoren an, die in der Studie EMBRACE betrachtet wurden. Die Effektmodifikatoren waren präspezifiziert, mit Ausnahme des ECOG-PS und der vorherigen Chemotherapie mit TPC, für die aus den Unterlagen nicht eindeutig hervorgeht, ob sie präspezifiziert waren.

- geografische Region (Nordamerika / Westeuropa / Australien, Osteuropa, Lateinamerika / Südafrika)
- HER2/neu-Status (positiv, negativ, unbekannt)
- Capecitabin-Vorbehandlung (ja, nein)
- hat oder hätte Capecitabin erhalten (ja, zum ersten Mal, nicht zum ersten Mal)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien gesamt (≤ 3 , > 3)
- ER Status (positiv, negativ, unbekannt)
- PR Status (positiv, negativ, unbekannt)
- Hormonrezeptorstatus (positiv, negativ, unbekannt)
- Triple-negativ-Status (Triple negativ, nicht Triple negativ)
- Metastasenlokalisation (viszeral, nicht viszeral)
- Anzahl betroffener Organe (≤ 2 , > 2)
- Altersgruppe (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Progression während der Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin-Inhibitoren (ja, nein)
- ethnische Gruppe (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- ECOG-PS (ECOG = 0, ECOG = 1, ECOG = 2, fehlende Werte)
- vorherige Chemotherapie mit TPC (Capecitabin, Vinorelbin)

In der Auflistung des pU fehlt das Merkmal Anzahl vorheriger Chemotherapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs (≤ 3 , > 3), das in der Studie präspezifiziert war.

Der pU hat für die von ihm aufgeführten Merkmale Subgruppenanalysen für alle berichteten Endpunkte durchgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Auswahl an Effekmodifikatoren herangezogen, die im Folgenden kommentiert wird. Das Merkmal Alter ist aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Es werden die vom pU genannten prädefinierten Trennpunkte (< 40 Jahre, ≥ 40 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) berücksichtigt. Darüber hinaus werden der vorausgehende Behandlungsstatus (Anzahl vorheriger Chemotherapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs), der Hormonrezeptorstatus (ER positiv oder PR positiv / ER negativ und PR negativ / unbekannt), die Art der Erkrankung (viszeral / nicht viszeral), die Anzahl der von der Erkrankung betroffenen Organe (≤ 2 / > 2) und der ECOG-PS als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums berücksichtigt. Weiterhin wird die Ethnie betrachtet, um mögliche Unterschiede im Metabolismus zu berücksichtigen. Das Merkmal Geschlecht wurde nicht untersucht, da in der Studie EMBRACE nur Frauen eingeschlossen waren.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClincialTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Eribulin identifiziert.

Für **Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist** (Fragestellung C) wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

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) des Dossiers.

Für **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können** (Fragestellung A), enthält der Studienpool des pU 2 relevante Studien. Dabei handelt es sich zum einen um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie 305 (EMBRACE), in der Eribulin mit einer vom Prüfarzt festgelegten Tumorthherapie verglichen wurde. Zum anderen handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie 301, in der Eribulin mit Capecitabin verglichen wurde.

Die Studie EMBRACE war bereits in die vorangegangene Nutzenbewertung zu Eribulin im Jahr 2011 (A11-26) [3] eingegangen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der beiden Studien für die Fragestellung A wird gefolgt. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Festlegung des G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie als patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin definiert ist. Bei der Studie 301 handelt es sich – anders als bei der Studie EMBRACE – nicht um eine TPC-Studie. 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 alle Patientinnen des Vergleichsarms Capecitabin. Es ist jedoch davon

auszugehen, dass für die eingeschlossenen Patientinnen zum Zeitpunkt der Randomisierung Capecitabin die individuell geeignetste Therapie war (siehe dazu Abschnitt 2.7.2.4.1).

Für **Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt** (Fragestellung B), enthält der Studienpool des pU 1 relevante Studie. Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie 305 (EMBRACE), in der Eribulin mit einer vom Prüfarzt festgelegten Tumorthherapie verglichen wurde.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie EMBRACE für die Fragestellung B wird gefolgt. Jedoch wurde diese Studie bereits im Dossier vom 27.10.2011 für die erste Nutzenbewertung von Eribulin vorgelegt (Auftrag A11-26 [3]). 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.

Für **Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist** (Fragestellung C), hat der pU keine relevante Studie identifiziert.

Inwieweit aus den genannten Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin für die relevanten Patientenpopulationen der Bewertung auf Grundlage der Gesamtpopulation getroffen werden können oder ob lediglich Teilpopulationen der Studien relevant sind, ist im folgenden Abschnitt (2.7.2.4.1) erläutert.

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.

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

Studiendesign

Der pU zieht die beiden Studien 301 und 305 (EMBRACE) zur Bewertung von Eribulin ein. Die Angaben zum Studiendesign sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben. Eine Erläuterung des Studiendesigns beider Studien ist Abschnitt 2.3.1.2 zu entnehmen.

Population

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens lediglich Teilpopulationen der Studien 301 und EMBRACE heran.

In die Studie 301 wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor bis zu 3 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon sollten nicht mehr als 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen oder

metastasierten Erkrankung erhalten worden sein. Abweichend von den Einschlusskriterien der Studie wurden aber auch 9 Patientinnen eingeschlossen, die mehr als 2 Chemotherapien zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten. Für die vorliegende Fragestellung betrachtet der pU lediglich die Patientinnen, die entsprechend der Zulassung 1 oder mehrere Chemotherapien im fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten (882 [80,0 %] Patientinnen, davon 438 [79,1 %] im Eribulinarm und 444 [81,0 %] im Capecitabinarm).

In die Studie EMBRACE wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor mindestens 2 und höchstens 5 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. In der Studie wurde vor der Randomisierung für alle Patientinnen vom Prüfarzt eine Behandlung festgelegt (TPC). Für die vorliegende Fragestellung zieht der pU die Population der Patientinnen heran, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin bestimmt worden war (308 [40,4 %] Patientinnen, davon 198 [39,0 %] im Eribulinarm und 110 [43,3 %] im TPC-Arm).

Dem pU wird hinsichtlich der Identifikation der zulassungsgemäß behandelten Patientinnen und der Bildung von Teilpopulationen der relevanten Studien zunächst gefolgt. Für Patientinnen mit positivem HER2/neu-Status legt der pU jedoch nicht hinreichend dar, dass eine Anti-HER2/neu-Therapie für sie keine Option mehr darstellt.

In den vom pU betrachteten Teilpopulationen befinden sich 14,9 % (Studie 301) bzw. 14,3 % (Studie EMBRACE) Patientinnen mit einem positiven HER2/neu-Status (siehe Tabelle 30). Für diese Patientinnen muss gemäß der Festlegung von Capecitabin und Vinorelbin als zweckmäßige Vergleichstherapie die Bedingung erfüllt sein, dass die Option einer Anti-HER2/neu-Therapie berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde. Der pU legt dazu dar, dass zwischen 59 % und 100 % der HER2/neu-positiven Patientinnen der beiden Studien bereits mit Trastuzumab vorbehandelt worden waren und geht daher davon aus, dass eine weitere Anti-HER2/neu-Therapie nicht angezeigt war. Dieses Argument ist nicht nachvollziehbar, insbesondere da die Vorbehandlung mit Trastuzumab teilweise die Voraussetzung für den Einsatz anderer zugelassener Anti-HER2/neu-Therapien ist (z. B. für Lapatinib plus Capecitabin bei Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [6]). Für die nicht mit Trastuzumab vorbehandelten Patientinnen lässt sich nach Angaben des pU aus den Studiendaten nicht mehr klären, ob eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt gewesen wäre oder nicht. Es ist fraglich, ob in den Studien vor dem Hintergrund des heutigen Stellenwerts der Anti-HER2/neu-Therapie eine solche Therapie hinreichend berücksichtigt wurde.

Tabelle 30: Charakterisierung der Teilpopulationen nach HER2/neu-Status – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Studie HER2/neu-Status Kategorie	Eribulin	Capecitabin oder Vinorelbin	Gesamt
Studie 301 (Eribulin vs. Capecitabin)			
Patientinnen in der Teilpopulation ^a , N	438	444	882
HER2/neu-Status (FISH und IHC Tests), n (%)			
positiv	67 (15,3)	64 (14,4)	131 (14,9)
negativ	290 (66,2)	305 (68,7)	595 (67,5)
nicht erhoben	81 (18,5)	75 (16,9)	156 (17,7)
Studie EMBRACE (Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin)			
Patientinnen in der Teilpopulation ^b , N	198	110	308
HER2/neu-Status FISH und IHC Tests), n (%)			
positiv	31 (15,7)	13 (11,8)	44 (14,3)
negativ	141 (71,2)	85 (77,3)	226 (73,4)
nicht erhoben	26 (13,1)	12 (10,9)	38 (12,3)
a: 2. und spätere Therapielinien b: vor Randomisierung geplante Behandlung mit Capecitabin oder Vinorelbin FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; n: Anzahl Patientinnen in Kategorie; N: Anzahl der Patientinnen in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Darüber hinaus befinden sich in den vom pU betrachteten Teilpopulationen auch Patientinnen, deren HER2/neu-Status unbekannt ist (Studie 301: 17,7 %; Studie EMBRACE: 12,3 %). Für diese ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen mit 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. Im deutschen Versorgungskontext gehört eine regelhafte Bestimmung des HER2/neu-Status des Primärtumors und eine daraus folgende Therapieentscheidung für die Patientinnen seit mehreren Jahren zum Therapiestandard [5], sodass der Anteil der Patientinnen mit nicht bestimmtem bzw. nicht bestimmbarem HER2/neu-Status im deutschen Versorgungskontext als gering anzusehen ist.

Aus den genannten Gründen wird von der vom pU betrachteten Teilpopulation allein die Population der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status als relevante Teilpopulation für die Fragestellung A herangezogen (67,5 % bzw. 73,4 % der vom pU betrachteten Teilpopulationen). Ergebnisse zu dieser Population 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.

Vergleichstherapie

Für die Studie 301 ist anzumerken, dass es sich – anders als bei der Studie EMBRACE – nicht um eine TPC-Studie (TPC, treatment of physician's choice) handelt. 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.

In der Therapiesituation, in der die Patientinnen sich befinden, ist die Therapieauswahl bestimmt durch patientenindividuelle Faktoren wie Schwere und Verlauf der Erkrankung, Vorthapien und Tumorbiologie aber auch durch die Erwartungen und Wünsche der Patientinnen. Leitlinien geben keinem der beiden Wirkstoffe den Vorzug [5]. Auch aus den Fachinformationen können – mit Ausnahme einiger spezifischer Nebenwirkungen – keine konkreten Kriterien zur vorzugsweisen Auswahl von Capecitabin oder Vinorelbin in der bestehenden Therapiesituation abgeleitet werden [6,7]. Vor diesem Hintergrund wird davon ausgegangen, dass für die Entscheidung einer Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin die individuelle Präferenz der Patientinnen ausschlaggebend ist. Die in der Studie 301 eingesetzte Vergleichstherapie wird insgesamt als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

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

Studiendesign

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 1 Studie ein, Studie 305 (EMBRACE). Das Studiendesign ist weitgehend nachvollziehbar beschrieben. Eine Erläuterung des Studiendesigns ist Abschnitt 2.3.1.2 zu entnehmen.

Population

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens lediglich Teilpopulationen der Studie EMBRACE heran.

In die Studie EMBRACE wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor mindestens 2 und höchstens 5 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. In der Studie wurde vor der Randomisierung für alle Patientinnen vom Prüfarzt eine Behandlung festgelegt (TPC). Für die vorliegende Fragestellung zieht der pU die Population der Patientinnen heran, für die vom Prüfarzt vor der Randomisierung eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen bestimmt worden war.

Das Vorgehen des pU weicht vom Vorgehen der vorliegenden Nutzenbewertung ab. Die vom pU definierte Teilpopulation ist zwar nachvollziehbar, der pU legt jedoch nicht hinreichend

dar, dass in der Studie EMBRACE für Patientinnen mit positivem HER2/neu-Status eine Anti-HER2/neu-Therapie keine Option mehr darstellt (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Charakterisierung der Teilpopulation nach HER2/neu-Status – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Studie HER2/neu-Status Kategorie	Eribulin	Anthrazyklin oder Taxan	Gesamt
Studie EMBRACE (Eribulin vs. Anthrazyklin / Taxan)			
Patientinnen in der Teilpopulation ^a , N	143	65	208
HER2/neu-Status FISH und IHC Tests), n (%)			
positiv	17 (11,9)	7 (10,8)	24 (11,5)
negativ	114 (79,7)	57 (87,7)	171 (82,2)
nicht erhoben	12 (8,4)	1 (1,5)	13 (6,3)
a: vor Randomisierung geplante Behandlung mit Anthrazyklin oder Taxan FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IHC: Immunhistochemie; n: Anzahl Patientinnen in Kategorie; N: Anzahl der Patientinnen in der Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

In der vom pU betrachteten Teilpopulation befinden sich 11,5 % Patientinnen mit einem positiven HER2/neu-Status (siehe Tabelle 31). Für diese Patientinnen muss gemäß der Festlegung von Anthrazyklinen und Taxanen als zweckmäßige Vergleichstherapie die Bedingung erfüllt sein, dass die Option einer Anti-HER2/neu-Therapie berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde. Die Argumentation des pU entspricht der für Fragestellung A (siehe oben angeführter Abschnitt zu Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können) und ist dort entsprechend kommentiert.

Darüber hinaus ist für weitere 6,3 % der Patientinnen der vom pU betrachteten Teilpopulation der HER2/neu-Status unbekannt. Für diese ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen mit 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.

Aus den genannten Gründen kann lediglich für die Population der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status (171 Patientinnen, 82,2 %) hinreichend sicher davon ausgegangen werden, dass die Bedingungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sind. Ergebnisse zu dieser Population 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. Diese Auswertungen werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin primär herangezogen. Sofern entsprechende Auswertungen im Dossier nicht vorliegen, werden die Ergebnisse der vom pU betrachteten Teilpopulation herangezogen. Dies ist möglich, da sich über 80 % Patientinnen mit einem negativem HER2/neu-Status in der vom pU betrachteten Teilpopulation befinden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2, dass der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes festgelegt hat.

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den vom pU angeführten Studien auf den deutschen Versorgungskontext fehlen. Der pU thematisiert beispielsweise nicht, dass in den beiden Studien 301 und EMBRACE auch die Ergebnisse von Patientinnen eingehen, für die der HER2/neu-Status des Tumors unbekannt ist (Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können: Studie 301 17,7 % und Studie EMBRACE 12,3 % jeweils der vom pU betrachteten Teilpopulation; Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt: Studie EMBRACE 6,3 % der vom pU betrachteten Teilpopulation). Im deutschen Versorgungskontext gehört eine regelhafte Bestimmung des HER2/neu-Status des Primärtumors und eine daraus folgende Therapieentscheidung für die Patientinnen allerdings seit mehreren Jahren zum Therapiestandard [5].

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 den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Es wird vom pU für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Der Bewertung wird gefolgt.

Die Kommentierung der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene durch den pU erfolgt ausschließlich für Endpunkte, die für die Bewertung als relevant erachtet werden.

Der pU verwendet zur Auswertung der relevanten Endpunkte primär Verfahren der Überlebenszeitanalyse mit dem Effektmaß Hazard Ratio. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Allerdings verwendet der pU als primäres Analyseverfahren ein adjustiertes Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der Co-Faktoren „ER-Status“ und „Anzahl der betroffenen Organe“, die datengesteuert ausgewählt wurden. Datengesteuert deshalb, weil diese Analyse nach Angaben des pU aufgrund von Imbalances in der Verteilung dieser Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte. Ein solches Vorgehen birgt ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Des Weiteren präsentiert der pU durchweg p-Werte aus Log-Rank-Tests, die ausschließlich nach den ursprünglich geplanten Variablen

stratifiziert wurden. Ein Vergleich der beiden p-Werte (zum HR und aus dem Log-Rank-Test) dient in der vorliegenden Nutzenbewertung der Beurteilung der Robustheit und der Sicherheit der Ergebnisse aus dem zusätzlich adjustierten Cox-Modell.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in den Auswertungen als hoch. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Zudem ist die fehlende Verblindung von Patientin und behandelnder Person – entgegen der Einschätzung des pU – ebenfalls als hoch verzerrender Faktor einzustufen. Insgesamt wird aber der Bewertung des Verzerrungspotenzials durch den pU für diese Endpunkte gefolgt.

Für den Endpunkt der schweren UE (CTCAE-Grade 3 und 4) wird der Einschätzung des pU eines hohen Verzerrungspotenzials gefolgt, nicht aber seiner Begründung. Aus Sicht des pU besteht das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des Einschlusses des Surrogatparameters Neutropenie in diesem Endpunkt. Die Einschätzung, ob es sich bei einem Endpunkt um ein Surrogat handelt, betrifft jedoch die Frage, ob Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten möglich sind, und ist unabhängig von der Bewertung des Verzerrungspotenzials für einen Endpunkt. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts ist jedoch dennoch als hoch einzustufen. Die Begründung hierfür entspricht der im Folgenden für die Endpunkte Gesamtüberleben und UE genannten Argumentation.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse geht der pU – mit Ausnahme des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) – von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Aufgrund des datengesteuerten Vorgehens bei der Auswertung (Post-hoc-Adjustierung des Cox-Modells nach beobachteten Imbalances in den Baseline-Werten) wird das Verzerrungspotenzial der genannten Endpunkte als hoch eingestuft. Die Ergebnisse (p-Werte) der post-hoc-adjustierten Auswertungen unterscheiden sich aber nur unwesentlich von verfügbaren p-Werten aus präspezifizierten nicht adjustierten Log-Rank-Tests. Daher wird nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. Eine Ausnahme bildet der Endpunkt Abbruch wegen UE, dessen Verzerrungspotenzial entgegen der Einschätzung des pU aufgrund der fehlenden Verblindung von Patientin und behandelnder Person dennoch als hoch verzerrt bewertet wird.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Es wird vom pU als niedrig eingeschätzt. Der Bewertung wird gefolgt.

Die Kommentierung der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene durch den pU erfolgt ausschließlich für Endpunkte, die für die Bewertung als relevant erachtet werden. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Gesamtüberleben und UE entspricht der für Fragestellung A geschilderten Einschätzungen. Endpunkte zu

Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden in der Studie EMBRACE nicht erhoben.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Die Ergebnisse der beiden Studien 301 und EMBRACE werden für die Fragestellung A meta-analytisch zusammengefasst betrachtet. Eine Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.3.2.3 zu entnehmen.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte und Analysen wurden 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. Sofern ein Endpunkt ausschließlich in einer der beiden Studien 301 und EMBRACE erhoben wurde, ist dies explizit erwähnt.

Der pU legt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2, für die von ihm betrachtete Teilpopulation für alle Endpunkte Subgruppenanalysen nach dem Merkmal HER2/neu-Status vor. Daher liegen für die relevante Teilpopulation der HER2/neu negativen Patientinnen Daten zu den Endpunkten vor.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Für die Studie 301 lagen Auswertungen zum Gesamtüberleben ausschließlich für den einzigen Datenschnitt (03/2012) vor. Für die Studie EMBRACE lagen für diesen Endpunkt 2 Datenschnitte vor. Der primäre Datenschnitt war nach 411 Todesfällen geplant. Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens zu einem späteren Zeitpunkt angefordert. Diese Analyse fand nach 589 Ereignissen statt. Das Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich des Gesamtüberlebens wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des 2. Datenschnittes bestimmt, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger waren. Bei Fragestellung A zeigte sich zudem bei Verwendung des 1. Datenschnittes in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien (siehe Anhang C). Bei Fragestellung B zeigt sich für den 1. Datenschnitt kein relevant anderes Ergebnis als beim 2. Datenschnitt.

Morbidität

- Symptomatik, erfasst über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ BR23 (nur in Studie 301 erhoben)

Im Dossier wird für die Studie 301 die Erhebung der Symptomatik mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und mittels des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ BR23 berichtet.

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen / Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten) [9,10]. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [9]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Ausnahme bildet dabei das Item finanzielle Schwierigkeiten der Symptomskala. Dieses Item ordnet der pU der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden sämtliche Items der Symptomskala der Symptomatik zugeordnet. Dabei werden die Ergebnisse zum Item finanzielle Schwierigkeiten als Bestandteil des Fragebogens der Vollständigkeit halber bei den Symptomskalen dargestellt, sie werden aber nicht als Teil der Morbidität (Symptomatik) betrachtet.

Das brustkrebsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ BR23 wird in Verbindung mit dem Hauptfragebogen EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Eine Publikation zur Validierung liegt vor [11]. Der Fragebogen besteht aus 4 Funktionsskalen / Items zur Funktion (Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive) sowie 4 Symptomskalen / Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome und Belastung durch Haarausfall) [9-11]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden prinzipiell analog zum Hauptfragebogen EORTC QLQ-C30 ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit ebenfalls sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Brustkrebspatienten. Den Endpunkt Morbidität bewertet der pU anhand der Symptomskalen (bzw. Items zu Symptomen) zu Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome und Armsymptome. Das Item Belastung durch Haarausfall ordnet der pU gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden sämtliche Items der Symptomskala der Symptomatik zugeordnet.

Der pU legt eine Auswertung der Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert für die einzelnen Funktionsskalen zu jedem Erhebungszeitpunkt (6 Wochen sowie 3, 6, 12, 18, 24 Monate) vor. Diese Auswertung ist grundsätzlich adäquat. Es liegen aber zu den späteren Erhebungszeitpunkten (ab 3 Monaten) jeweils keine verwertbaren Ergebnisse vor, da nur ein geringer Teil der Patientinnen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation in die Auswertung eingeht (weniger als 70 % der Patientinnen). Daher wird zur Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich der Erhebungszeitpunkt 6 Wochen herangezogen. Eine Ausnahme bildet die Symptomskala Nebenwirkungen der systemischen Behandlung und das Item Belastung durch Haarausfall. Hier gingen auch zum Zeitpunkt 6 Wochen weniger als 70 % der eingeschlossenen Patientinnen in die Auswertung ein. Der pU bezieht alle Erhebungszeitpunkte (mit Ausnahme des Items Obstipation im Capecitabinarm) in die Bewertung ein, da die Rücklaufquote zu jedem Zeitpunkt über 70 % liegt. Dabei bezieht er aber die Patientinnen in der Auswertung nicht auf die randomisierten Patientinnen, sondern auf die Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie sind. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ BR23 (nur in Studie 301 erhoben)

Wie bereits für den Endpunkt Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion). Das Instrument EORTC QLQ-BR23 enthält die 4 Funktionsskalen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive. Der pU zieht zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Funktionsskalen der beiden genannten Fragebögen heran. Zusätzlich ordnet er das Item Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 und das Item Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich die Funktionsskalen der beiden Instrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Der pU legt wie beim Endpunkt Morbidität eine Auswertung der Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert für die einzelnen Funktionsskalen zu jedem Erhebungszeitpunkt (6 Wochen sowie 3, 6, 12, 18, 24 Monate) vor. Diese Auswertung ist zwar grundsätzlich adäquat. Es liegen aber für die späteren Erhebungszeitpunkten (ab 3 Monaten) keine verwertbaren Ergebnisse vor, da nur ein geringer Teil der Patientinnen in die Auswertung eingeht (weniger als 70 % der eingeschlossenen Patientinnen). Daher wird zur Bewertung des Zusatznutzens ausschließlich der Erhebungszeitpunkt 6 Wochen herangezogen. Eine Ausnahme bildet in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (HER2/neu-Status negativ) das Item Zukunftsperspektive. Hier gingen auch zum Zeitpunkt 6 Wochen weniger als 70 % der eingeschlossenen Patientinnen in die

Auswertung ein. Der pU bezieht auch bei diesem Endpunkt für die von ihm betrachtete Teilpopulation (unabhängig vom HER2/neu-Status) – außer für die Items sexueller Genuss und Belastung durch Haarausfall – alle Erhebungszeitpunkte in die Bewertung ein, da die Rücklaufquote zu jedem Zeitpunkt über 70 % liegt. Dabei bezieht er aber die Patientinnen in der Auswertung nicht auf die randomisierten Patientinnen, sondern auf die Patientinnen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie sind. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Es ist anzumerken, dass hinsichtlich der Items Zukunftsperspektive und sexueller Genuss eine augenscheinliche Diskrepanz zwischen den Angaben für die vom pU betrachtete Teilpopulation und der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation besteht. So liegt in der Analyse der vom pU betrachteten Teilpopulation der Anteil der Patientinnen in der Auswertung für das Item Zukunftsperspektive über 70 % und für das Item sexueller Genuss jedoch weit unter 70 %. Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich das umgekehrte Bild. Da diese Diskrepanz implausibel erscheint und eine Begründung für die Inkonsistenz fehlt, werden die Items sexueller Genuss und Zukunftsperspektive daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Der pU legt zur Auswertung der Nebenwirkungen Überlebenszeitanalysen aus einem post-hoc-adjustierten Cox-Proportional-Hazards-Modell vor. Die p-Werte aus diesem Modell unterscheiden sich aber nicht maßgeblich von ebenfalls verfügbaren p-Werten aus prä-spezifizierten nicht adjustierten Log-Rank-Tests, sodass die Überlebenszeitanalysen zur Bewertung von Eribulin herangezogen werden.

Für den Endpunkt der schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4) schließt der pU die Komponente der Neutropenien aus. Er begründet den Ausschluss damit, dass die Neutropenie als Laborwertveränderung nicht per se symptomatisch ist und somit nicht patientenrelevant, sondern als Surrogatparameter einzustufen ist. Eingeschlossen bleiben febrile Neutropenien als symptomatische Folge einer erniedrigten Neutrophilenzahl. Die Ergebnisse der schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4) unter Einbeziehung der Neutropenien stellt der pU lediglich ergänzend dar.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Gesamtrate der UE der CTCAE-Grade 3 und 4 wird insgesamt als patientenrelevante Operationalisierung schwerer UE angesehen. Es ist darüber hinaus nicht ersichtlich, aus welchen Gründen der pU speziell die Neutropenien, nicht aber weitere Laborparameter aus diesem Endpunkt ausschließt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) einschließlich der Neutropenien betrachtet und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

- ausgewählte UE: nicht eingeschlossen

Der pU stellt für die von ihm betrachtete Teilpopulation der Patientinnen (unabhängig vom HER2/neu-Status) in seiner Bewertung keine vollständige Analyse aller im Studienverlauf aufgetretenen spezifischen UE dar, sondern bezieht sich nur auf ausgewählte, vom pU als relevant erachtete UE. Diese relevanten UE sind den Angaben des pU zufolge die im Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Zulassungserweiterung von Eribulin genannten Risiken [12]. Da insgesamt eine vollständige Übersicht der in der für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) aufgetreten spezifischen Nebenwirkungen fehlt, werden die spezifischen UE nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens oder höheren Schadens von Eribulin herangezogen. Entsprechend wird die Patientenrelevanz der vom pU genannten spezifischen UE nicht weiter kommentiert. Es ist jedoch anzumerken, dass für die relevante Teilpopulation dieser Bewertung (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) teilweise sehr auffällige Unterschiede zugunsten von Eribulin (Hand-Fuß-Syndrom) aber auch zugunsten der Vergleichstherapie (Neutropenie, Neuropathie, Alopezie, Asthenie / Fatigue, Arthralgie / Myalgie) beobachtet werden. Bei den Kombinationsendpunkten Neuropathie, Asthenie / Fatigue und Arthralgie / Myalgie fehlen Daten zu den einzelnen Komponenten des Endpunkts, sodass eine Bewertung dieser Endpunkte zudem auch aus diesem Grund nicht möglich wäre.

Zusätzlich eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4 eingeschlossenen Endpunkten, wurde der folgende Endpunkt eingeschlossen.

- Schmerz, erfasst über eine visuelle Analogskala (nur in Studie 301 erhoben)

In der Studie 301 wird Schmerz über eine visuelle Analogskala erfasst. Dieser Endpunkt ist patientenrelevant und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU legt zu diesem Endpunkt weder für die von ihm betrachtete Teilpopulation, noch für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung Daten vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstermen für die von ihm betrachteten Teilpopulationen (unabhängig vom HER2/neu-Status) der beiden Studien 301 und EMBRACE in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2, des Dossiers umfassend dar.

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

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen beziehen sich ausschließlich auf die von ihm betrachteten Teilpopulationen (unabhängig vom HER2/neu-Status) der Studien 301 und EMBRACE. Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) liegen nicht vor.

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

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen beziehen sich ausschließlich auf die von ihm betrachteten Teilpopulationen (unabhängig vom HER2/neu-Status) der Studie EMBRACE. Für diese stellt der pU die Ergebnisse der Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte umfassend dar. Da die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status über 80 % der vom pU betrachteten Patientenpopulation ausmachen, können die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen jedoch herangezogen werden.

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 Eribulin 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 Eribulin 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 Eribulin 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.

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

Der pU sieht für die Ergebnisse der Studien 301 und EMBRACE jeweils eine hohe Aussagekraft als gegeben an. Durch die Verfügbarkeit zweier RCT mit Evidenzgrad 1b und die Verwendbarkeit der Ergebnisse in einer Meta-Analyse mit Evidenzgrad 1a für das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit, sind für den Nachweis eines Zusatznutzens laut pU die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Beleg“ erfüllt. Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind laut pU die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt, da ein RCT mit Evidenzgrad 1b vorlag.

Darüber hinaus weist der pU auf die aus seiner Sicht sehr gute formale Qualität der beiden Studien, das Fehlen weiterer Verzerrungspotenziale, den vordefinierten primären Endpunkt sowie die adäquaten Fallzahlplanung und die angemessenen statistischen Analysen entsprechend den Methoden einer Überlebenszeitanalyse hin.

Der pU sieht zudem die interne Validität als gegeben an. Die externe Validität ist nach seinen Angaben durch das Studiendesign der Studien 301 und EMBRACE mit den für die Zielpopulation repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag entsprechen. Damit sei eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet.

Der Einschätzung des pU wird nur zum Teil gefolgt. Das Verzerrungspotenzial der beiden Studien ist auf Studienebene niedrig. Alle betrachteten Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind jedoch aufgrund eines ergebnisgesteuerten Vorgehens bei der Datenauswertung (Adjustierung nach beobachteten Imbalances in den Baseline-Charakteristika der Patientinnen) als potenziell hoch verzerrt einzustufen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2). Allerdings ist die Ergebnissicherheit nicht eingeschränkt, da sich die Ergebnisse nur unwesentlich von verfügbaren p-Werten aus präspezifizierten nicht adjustierten Tests unterscheiden. Darüber hinaus ist fraglich, inwieweit die Einschlusskriterien der Studien in Anbetracht des relativ hohen Anteils an Patientinnen mit unbekanntem HER2/neu-Status repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag sind. Im deutschen Versorgungskontext gehört eine regelhafte Bestimmung des HER2/neu-Status des Primärtumors und eine daraus folgende Therapieentscheidung für die Patientinnen allerdings seit mehreren Jahren zum Therapiestandard [5]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse dieser Patientinnen daher nicht herangezogen.

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

Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für diese Patientenpopulation entsprechen größtenteils denjenigen zur Fragestellung A. Anders als in Fragestellung A liegt für diese Fragestellung jedoch lediglich eine Studie vor (Studie EMBRACE). Entsprechend weist der pU darauf hin, dass mit der Studie EMBRACE Daten der Evidenzstufe Ib vorliegen. Aus Sicht des pU sind dadurch für den Nachweis eines Zusatznutzens die Kriterien für die

Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass Daten zur krankheitsbedingten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vorliegen.

Die Ausführungen des pU sind nachvollziehbar. Die Kommentierung der weiteren vom pU genannten Punkte ist dem Abschnitt zur Fragestellung A zu entnehmen.

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 Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

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

Der pU bezieht seine Aussagen nicht auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Die Angaben werden daher nicht weiter kommentiert.

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

Der pU bezieht seine Aussagen nicht auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation. Die Angaben werden daher nicht weiter kommentiert.

Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C)

Der pU erläutert, dass für Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs keine adäquaten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zu Eribulin vorliegen. Er trifft für diese Patientengruppe keine Aussagen zum Zusatznutzen.

Diesem Vorgehen wird insofern nicht gefolgt, als für diese Patientengruppe in der vorliegenden Nutzenbewertung kein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

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 Eribulin 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 weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Eribulin 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 erläutert, dass die Veränderung des Laborparameters Neutropenie nicht patientenrelevant ist, sondern als Surrogatparameter angesehen werden muss, da diese nicht per se symptomatisch ist. Der pU bezieht diesen Endpunkt daher nicht in seine Bewertung des Zusatznutzens ein.

Der Einschätzung des pU wird dahingehend gefolgt, dass nicht jede Ausprägung der Neutropenie per se patientenrelevant ist. Davon unbenommen ist der Einbezug von Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 in die Gesamtrate schwerer UE.

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 stellt die Erkrankung nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation: „... [Eribulin] ist indiziert für die Behandlung von Patienten 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 den Patienten.“ [4]

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass es keine Standardtherapie gibt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden. Der therapeutische Bedarf liege in der Behandlung solcher Patienten.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU verwendet 2 Ansätze zur Ermittlung der Anzahl der Zielpopulation, einmal über die Inzidenz und einmal über die Mortalität. Der pU geht dabei so vor, dass er zunächst die Population aller Patientinnen bestimmt, die nach Fachinformation infrage kommen. Erst anschließend nimmt er eine Aufteilung auf die Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Fragestellung A), die Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (Fragestellung B) und die Patientinnen mit HER2/neu positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C).

Die Berechnung anhand der Inzidenz ist im Folgenden beschrieben:

- 1) Die Inzidenz entnimmt der pU zum einen der Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI). Für das Jahr 2014 schätzt das RKI, dass 75 200 Frauen neu an Brustkrebs erkranken [13]. Außerdem verwendet der pU die Inzidenzrate für Frauen im Jahr 2011 (162,83 Fälle pro 100 000 Einwohner) [14] und die Bevölkerungsvorausberechnung für Frauen im Jahr 2014 (41 270 000) [15]. Hieraus ergeben sich 67 200 neu an Brustkrebs erkannten Frauen im Jahr 2014. Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 67 200 bis 75 200 inzidenten Brustkrebsfällen für das Jahr 2014.

- 2) Basierend auf Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein wird der Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs an Patientinnen mit Brustkrebs auf 20,5 % geschätzt, da der pU die inzidente Fälle in die Stadien III bis IV mit den Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gleichgesetzt hat [16].
- 3) Um die Anteile der Patientinnen mit mindestens einer Chemotherapie, die ein Anthrazyklin und ein Taxan beinhaltet, zu ermitteln, wählt der pU 2 Vorgehensweisen. Zum einen stützt sich der pU auf eine Auswertung von 741 Patientinnen im metastasierten Stadium [17]. Demnach befinden sich 43,7 % der Patientinnen in der zweiten oder dritten Therapielinie. Zweitens trifft der pU eine Annahme, dass 50 % der Patientinnen mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt auf Basis der Spanne der Anteile (43,7 bis 50 %).
- 4) Bei einem GKV-Anteil von 85,5 % ergeben sich aus diesem Ansatz 5147 bis 6590 inzidente Fälle.

Die Berechnung anhand der Mortalität ist im Folgenden beschrieben:

- 1) Im Jahr 2012 starben 17 748 Frauen in Deutschland an Brustkrebs [18]. Der pU nimmt an, dass diese Patientinnen einen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs hatten.
- 2) Dieser Schritt ist identisch mit 3) aus dem vorherigen Berechnungsansatz. Demnach befinden sich zum einen 43,7 % der Patientinnen in der zweiten oder dritten Therapielinie. Zweitens trifft der pU eine Annahme, dass 50 % der Patientinnen mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden.
- 3) Bei einem GKV-Anteil von 85,5 % ergeben sich aus diesem Ansatz 6631 bis 7587 inzidente Fälle.

Auf dieser Basis gibt der pU für die Zielpopulation eine Spanne von 5147 bis 7587 an.

Basierend auf dem G-BA-Beschluss zu Eribulin aus dem Jahr 2012 [19] unterteilt der pU die Zielpopulation in 2 Patientengruppen "Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können" (Fragestellung A) (75 %) und „Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt“ (Fragestellung B) (25 %).

Im Weiteren schätzt der pU ergänzend die Anzahl von Patienten mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C); diese Gruppe wurde vom G-BA im Beratungsgespräch definiert.

Es ergeben sich für die Fragestellung C 2 Patientengruppen:

- 1) Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft, sowie
- 2) Patientinnen mit hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft.

Der pU stellt fest: Patientinnen, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C), sind von Patientinnen, die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Fragestellungen A und B), nicht eindeutig abgrenzbar.

Um den Anteil der ersten Patientengruppe an der Zielpopulation zu bestimmen, geht der pU folgendermaßen vor.

- 1) Zuerst wird der Anteil der Patientinnen mit HER2/neu-positivem metastasiertem Brustkrebs ermittelt. Dazu werden die Daten des Tumorregisters München [20] und eine Auswertung von 741 Patientinnen im metastasierten Stadium [17] herangezogen. Demnach sind 22,4 % bzw. 27,5 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs HER2/neu-positiv.
- 2) Weiterhin geht der pU davon aus, dass 84 % bzw. 58 % der Patientinnen mit HER2/neu-positivem metastasiertem Brustkrebs in der ersten bzw. dritten Therapielinie mit Trastuzumab aktuell behandelt werden.
- 3) Zum Schluss trifft der pU die Annahme, dass die Erkrankung zu 100 % progredient verläuft, da dazu keine Daten verfügbar sind.

Daraus ergibt sich, dass der Anteil der ersten Patientengruppe an der Anzahl der Zielpopulation 13 % bis 23 % beträgt.

Bei der Bestimmung des Anteils der zweiten Patientengruppe geht der pU wie folgt vor:

- 1) Zuerst wird Anteil der Patientinnen mit HER2/neu-positivem hormonrezeptornegativem metastasiertem Brustkrebs ermittelt. Dazu werden die Daten des Tumorregisters München [20] herangezogen. Demnach sind 7,8 % der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs HER2/neu-positiv und hormonrezeptornegativ.
- 2) Weiterhin wird angenommen, dass die Erkrankung zu 100 % progredient verläuft, was der pU mit einem Verweis darauf begründet, dass keine Daten verfügbar seien.

Daraus ergibt sich, dass der Anteil der zweiten Patientengruppe an der Anzahl der Zielpopulation 7,8 % beträgt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Spanne von 5147 bis 7587 ist in der Größenordnung plausibel. Bei den beiden Ansätzen nimmt der pU impliziert an, dass die mediane Überlebensdauer für zugelassene Patientinnen unter einem Jahr liegt. Er belegt diese Annahme nicht, was zu einer Unsicherheit seiner Angaben führt. Zudem besteht Unsicherheit bei dem ermittelten Anteil der Patienten, die mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden. Patientinnen in der zweiten oder dritten Therapielinie haben einerseits nicht notwendigerweise bereits ein Anthrazyklin und ein Taxan erhalten. Andererseits werden Patientinnen in der ersten Therapielinie, für die ein Anthrazyklin und ein Taxan ungeeignet sind, nicht erfasst.

Die Unterteilung mit 75 % und 25 % basiert auf dem G-BA-Beschluss zu Eribulin aus dem Jahr 2012 [19], die sich auf ein anderes Indikationsgebiet beziehen. Daher sind die Angaben nicht nachvollziehbar.

Für den Anteil der ersten Patientengruppe, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C), bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen mit HER2/neu-positivem metastasiertem Brustkrebs, wobei der Anteil der Patientinnen mit HER2/neu-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs von Interesse ist. Jedoch ist die Abweichung vermutlich gering. Im weiteren Schritt bestimmt der pU den Anteil der mit Trastuzumab aktuell behandelten Patientinnen mit HER2/neu-positivem metastasiertem Brustkrebs in der ersten bis dritten Therapielinie (58 % bis 84 %). Von Interesse aber ist der Anteil der in einer vorangegangenen Therapie mit Trastuzumab behandelten Patientinnen mit HER2/neu-positivem metastasiertem Brustkrebs (mindestens 84 %). Für Patientinnen mit HER2/neu-positivem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs gilt die Einschränkung der Trastuzumab-Vorbehandlung nicht. Daher errechnet das Institut einen Anteil der ersten Patientengruppe in Höhe von 21 % bis 26 % unter Berücksichtigung des Anteils von Patientinnen mit Metastasen von 32,8 % an lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [16].

Für den Anteil der zweiten Patientengruppe, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist (Fragestellung C), bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen mit HER2/neu-positivem hormonrezeptornegativem metastasiertem Brustkrebs, was sich nachvollziehen lässt. Jedoch vernachlässigt der pU die Einschränkung, dass Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs auszuschließen sind. Daher errechnet das Institut den Anteil der zweiten Patientengruppe in Höhe von 2,6 % unter Berücksichtigung des Anteils des metastasierten Brustkrebs von 32,8 % an lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [16].

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die 10-Jahres-Prävalenz in Zukunft sinkt (370 944 im Jahr 2015 und 369 468 im Jahr 2019). Da der pU weder seine Annahmen belegt noch eine ausführliche Berechnung vorlegt, lassen sich seine Angaben nicht nachvollziehen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte zusätzlich ein Subgruppenmerkmal (Anzahl der betroffenen Organe) für HER2/neu-Status negativ-Patientinnen in der Fragestellung B. In Abhängigkeit davon ändern sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.4.3.2). Zur Anzahl der daraus resultierenden Subgruppen finden sich keine aussagekräftigen Angaben im Dossier.

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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Jedoch weist der weitere Berechnungsschritt einige Mängel auf:

Der pU rundet aufgrund der Haltbarkeit der Durchstechflaschen die notwendige Anzahl auf, was prinzipiell nachvollziehbar ist. Dennoch vernachlässigt der pU die Kombinationsmöglichkeit von unterschiedlichen Dosierungen. Bei Vinorelbin i. v. z. B. errechnet der pU die Dosierung von 43,76 bis 52,51 mg einmal wöchentlich (25 bis 30 mg/m² Körperoberfläche). Im Falle von 52,51 mg berücksichtigt er nicht die Kombination von Durchstechflaschen mit 10 und 50 mg.

Ebenso rundet der pU die Anzahl der Tabletten auf, statt die Kombinationsmöglichkeit von unterschiedlichen Dosierungen zu berücksichtigen. Bei Capecitabin z. B. ist die Kombination der Dosierungen von 150 und 500 mg zu berücksichtigen.

Weiterhin rundet der pU die Anzahl der Packungen auf. Da die Behandlung kontinuierlich ist, ist dieses Vorgehen nicht begründbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2014 bzw. 01.06.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die methodischen Mängel bei der Berechnung des Verbrauchs führen dazu, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass 4650 mit Eribulin behandelte Patientinnen für den Zeitraum Januar bis Dezember 2014 zu erwarten sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind eine Überschätzung.

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 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 Eribulin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers gemachten Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete für Eribulin 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 den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) weitgehend vollständig. In Abschnitt 3.4.1 des Dossiers sind die einzelnen Abschnitte im Vergleich zur Fach- und Gebrauchsinformation teilweise verkürzt oder zusammengefasst dargestellt. Die Notwendigkeit einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung für Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion lässt der pU unerwähnt. Angaben zu Gegenanzeigen fehlen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von Patienten 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 den Patienten.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da der G-BA die Patientenpopulation des Anwendungsgebiets in verschiedene Patientengruppen aufteilt und diesen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie zuordnet, wird das zugelassene Anwendungsgebiet in der vorliegenden Nutzenbewertung in 3 Fragestellungen aufgeteilt. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eribulin sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 32 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 32: 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 ≤ 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 vorangeganene(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.

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

Tabelle 33: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Eribulin	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 den Patienten.	5147–7587	Die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
	Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können		
	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	75 %	Die Unterteilung mit 75 % und 25 % ist nicht nachvollziehbar.
	HER2/neu-Status negativ	72,5 %–77,6 %	Diese Angaben sind nachvollziehbar.
	HER2/neu-Status positiv	22,4 %–27,5 %	
	Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt		
	Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt	25 %	Die Unterteilung mit 75 % und 25 % ist nicht nachvollziehbar.
	HER2/neu-Status negativ davon: Anzahl der betroffenen Organe ≤ 2 Anzahl der betroffenen Organe > 2	72,5 %–77,6 % k. A. k. A.	Diese Angaben sind nachvollziehbar.
	HER2/neu-Status positiv	22,4 %–27,5 %	

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Eribulin	Fragestellung C: Patientinnen mit HER2/neu positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist		
	Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist und die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane, sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	13 %–23 %	Dagegen errechnet das Institut einen Anteil von 21 % bis 26 % von der Zielpopulation.
	Patientinnen mit hormonrezeptornegativem metastasiertem HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist und die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab - Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	7,8 %	Dagegen errechnet das Institut einen Anteil von 2,6 % von der Zielpopulation.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; k. A.: keine aussagekräftigen Angaben im Dossier; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 34: 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 Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können			
Eribulin	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	38 969,95	Die methodischen Mängel bei der Berechnung des Verbrauchs führen dazu, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung sind.
Capecitabin		2193,48	
Vinorelbin		7477,60	
Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt			
Eribulin	Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt	38 969,95	Die methodischen Mängel bei der Berechnung des Verbrauchs führen dazu, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung sind.
Docetaxel		27 229,41	
PEG liposomales Doxorubicin		45 424,60	
Doxorubicin		4388,72	
Epirubicin		5689,05–9521,20 ^b	
Paclitaxel		24 458,75–24 496,15 ^c	
nab-Paclitaxel		33 265,60	
Fragestellung C: Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2/neu-Therapie angezeigt ist			
Eribulin	Patientinnen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane, sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft	38 969,95	Die methodischen Mängel bei der Berechnung des Verbrauchs führen dazu, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung sind.
Lapatinib + Capecitabin		42 633,24	
Eribulin	Patientinnen mit hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(n)r Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft	38 969,95	Die methodischen Mängel bei der Berechnung des Verbrauchs führen dazu, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Überschätzung sind.
Lapatinib + Trastuzumab		74 097,78	

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

a: Angaben des pU
b: Die Spanne ergibt sich durch die Abhängigkeit der Tagesdosis von der Körperfläche. Es wurde eine Spanne für die Körperfläche berücksichtigt.
c: Die Spanne ergibt sich durch die Variation der Kosten bei der notwendigen Prämedikation.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 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.

„Nach den Angaben der Fachinformation von Halaven® soll die Behandlung in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m², die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte. In der Europäischen Union (EU) bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In der zulassungsrelevanten EMBRACE-Studie, der entsprechenden Publikation und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesylat).

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Die Hinweise zur Verdünnung und die Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln im Abschnitt 6.6 der Fachinformation sind zu beachten. Vor der Anwendung muss für einen guten periphervenösen Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulin eine blasenbildende oder hautreizende

Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

Die Gabe von Halaven® an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Die nachfolgende Abbildung enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung mit Eribulin. Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe	Empfohlene Dosis Eribulin
Hämatologisch:	
ANC $< 0.5 \times 10^9/l$ für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC $< 1 \times 10^9/l$ Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten $< 25 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie	
Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ²	Ein Absetzen der Behandlung erwägen

Abbildung 1: Empfehlungen für Dosisreduktion

Abkürzungen: m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; l: Liter.

Weitere Empfehlungen bzw. Überwachungsmaßnahmen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung in Abhängigkeit des Grades der Einschränkung der Leberfunktion entsprechend den Angaben der Fachinformation verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten.

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert ein Hinausschieben der Gabe oder Reduktion der Dosis.

Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Eribulin mit Anti-HER2-Therapeutika sind noch nicht nachgewiesen

Halaven® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit Halaven® behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Halaven® darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit Halaven® besteht.

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung

sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Juni 2014) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eribulin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-26 [online]. 30.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 116). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-26_Eribulin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
4. Eisai. HALAVEN 0,44mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
6. Roche. Xeloda: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Hospira. Vinorelbin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. 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.
9. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
11. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JJ, Franklin J, Te Velde A, Muller M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol 1996; 14(10): 2756-2768.

12. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: procedure no EMEA/H/C/002084/II/0011 [unveröffentlicht]. 2014.
13. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile.
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland [online]. 12.2013 [Zugriff: 09.09.2014]. URL: http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_2014.xlsx.
15. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 11.2009 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile.
16. Pritzkuleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Institut für Krebs epidemiologie; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
17. Jackisch C, Predehl S, Lamparter C, Albert US, Bauerfeind I, Dall P et al. Die Therapie des frühen Mamma-Karzinoms in Deutschland 2012: Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolume) und Dokumentation der Behandlungsverläufe Mai - September 2012 [online]. 2012 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/nachrichten/onlinepublikation_AGO_mamma_2012_eBC.pdf.
18. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. 12.12.2013 [Zugriff: 05.03.2014]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=45544939&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=48876756.
19. 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; Eribulin [online]. 19.04.2012 [Zugriff: 06.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf.
20. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen: Mammakarzinom (C50); metastasierte Patientinnen [online]. 03.12.2013 [Zugriff: 06.06.2014]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_08_20131203_met_hr.pdf.

Anhang A– Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Der pU legte in seinem Dossier keine ausführlichen Daten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden Ereignissen und Abbrüchen wegen UE für die relevanten Teilpopulationen vor. Daher erfolgt an dieser Stelle keine Darstellung der Daten zu spezifischen UE.

Tabelle 35: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Datenschnitt	Eribulin		Capecitabin oder Vinorelbin		Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE					
Studie 301 (03/2012)	284	268 (94,4)	303	281 (92,7)	
Studie EMBRACE (05/2009)	138	135 (97,8)	80	74 (92,5)	
SUE					
Studie 301 (03/2012)	284	51 (18,0)	303	71 (23,4)	0,77 [0,56; 1,06]; k. A.
Studie EMBRACE (05/2009)	138	35 (25,4)	80	21 (26,3)	0,97 [0,61; 1,54]; k. A.
Abbruch wegen UE					
Studie 301 (03/2012)	284	24 (8,5)	303	38 (12,5)	0,67 [0,41; 1,09]; k. A.
Studie EMBRACE (05/2009)	138	13 (9,4)	80	6 (7,5)	1,26 [0,50; 3,17]; k. A.
schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)					
Studie 301 (03/2012)	284	179 (63,0)	303	146 (48,2)	1,31 [1,13; 1,51]; k. A.
Studie EMBRACE (05/2009)	138	94 (68,1)	80	46 (57,5)	1,18 [0,95; 1,48]; k. A.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 36: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan, Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, HER2/neu-Status negativ

Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan		Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Studie EMBRACE (Datenschnitt 05/2009)					
Nebenwirkungen					
UE	114	113 (99,1)	54	53 (98,1)	
SUE	114	31 (27,2)	54	14 (25,9)	1,05 [0,61; 1,80]; k. A.
Abbruch wegen UE	114	14 (12,3)	54	12 (22,2)	0,55 [0,27; 1,11] ; k. A.
schwere UE (CTCAE Grade 3 und 4)	114	80 (70,2)	54	24 (44,4)	1,58 [1,15; 2,18] ; k. A.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

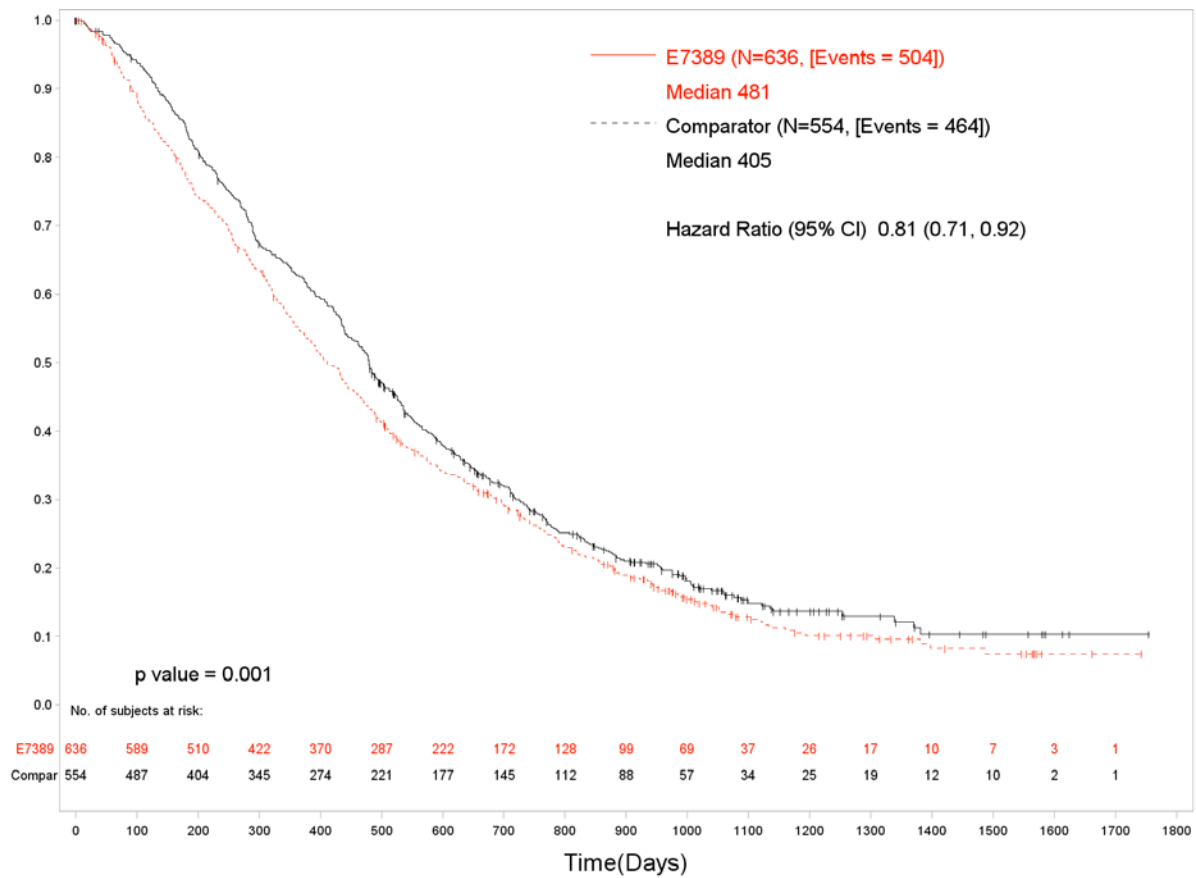
Anhang B– Abbildungen der Überlebenszeitkurven zum Gesamtüberleben

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ/positiv/unbekannt) (Meta-Analyse der Studien 301 und EMBRACE [2. Datenschnitt])

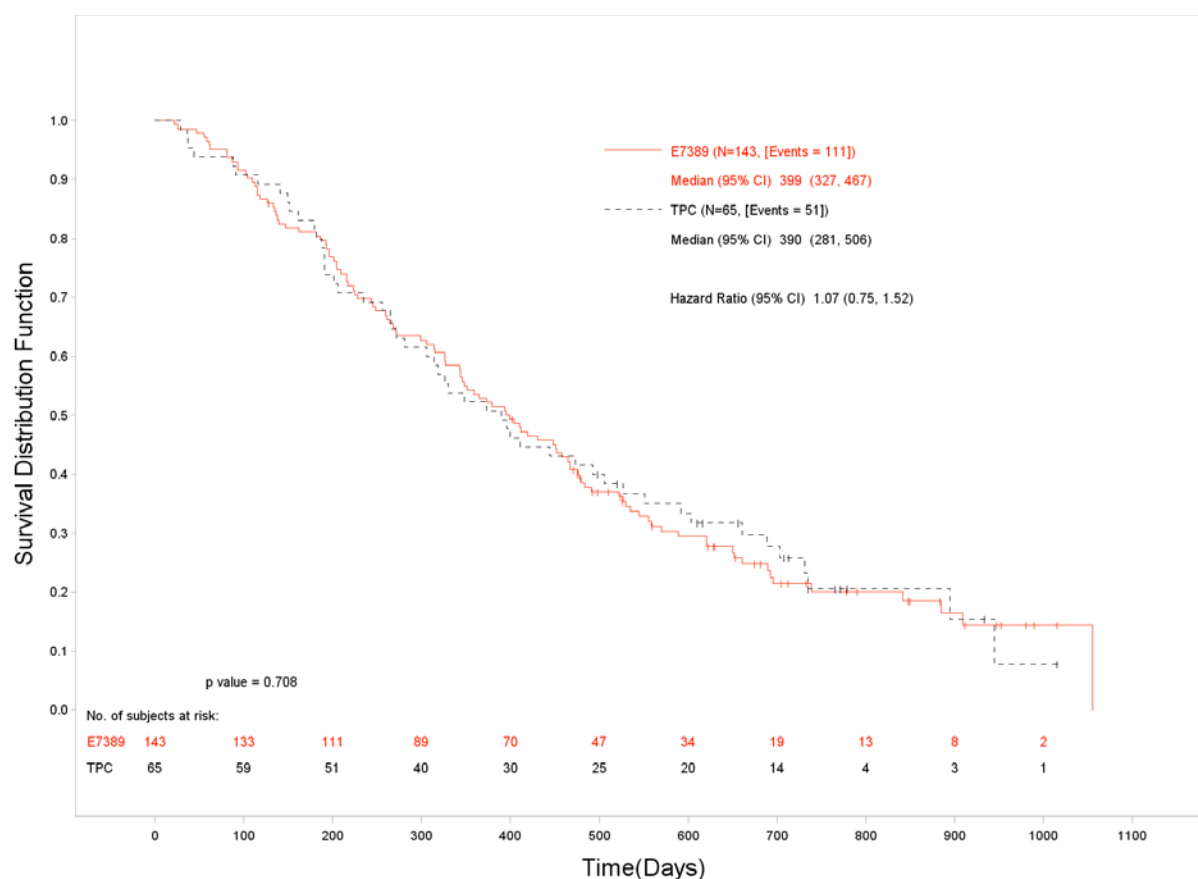


Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (HER2/neu-Status negativ/positiv/unbekannt) (2. Datenschnitt)

Anhang C– Abbildungen der Meta-Analysen

Eribulin vs. Capecitabin/Vinorelbin - 1. Datenschnitt

Gesamtüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

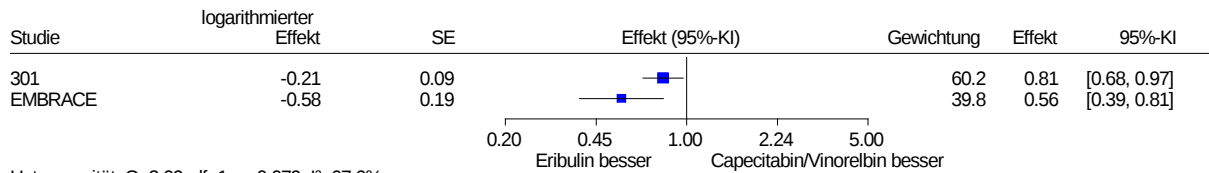


Abbildung 3: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ) (1. Datenschnitt), eigene Berechnung

Eribulin vs. Capecitabin/Vinorelbin - 2. Datenschnitt

Gesamtüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

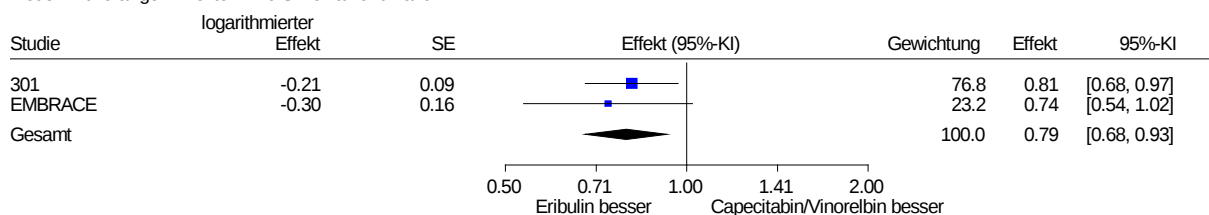


Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesamtüberleben, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ) (2. Datenschnitt), eigene Berechnung

Eribulin vs. Capecitabin/Vinorelbin

SUE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

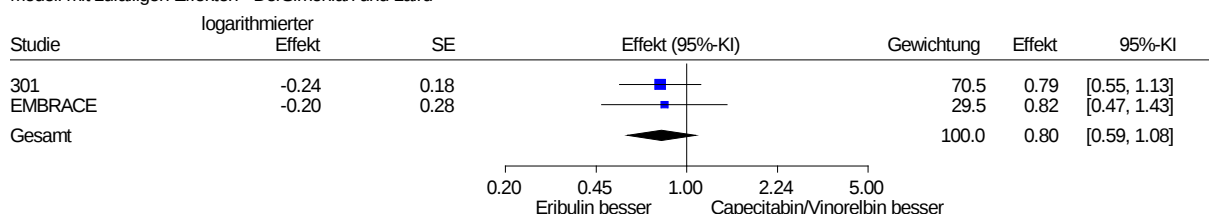


Abbildung 5: Meta-Analyse, SUE, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung

Eribulin vs. Capecitabin/Vinorelbin

Abbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

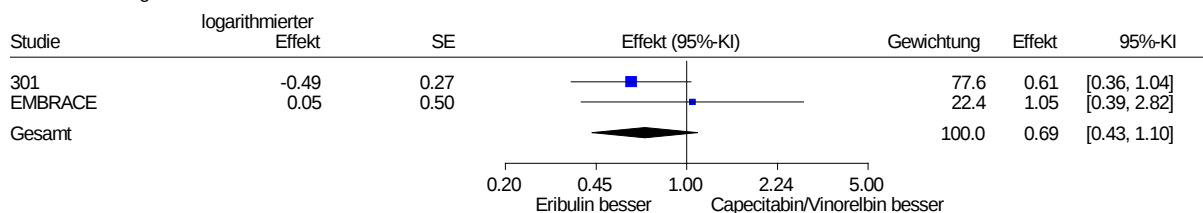


Abbildung 6: Meta-Analyse, Abbruch wegen UE, Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung

Eribulin vs. Capecitabin/Vinorelbin

Schwere UE, CTCAE-Grade 3 und 4

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

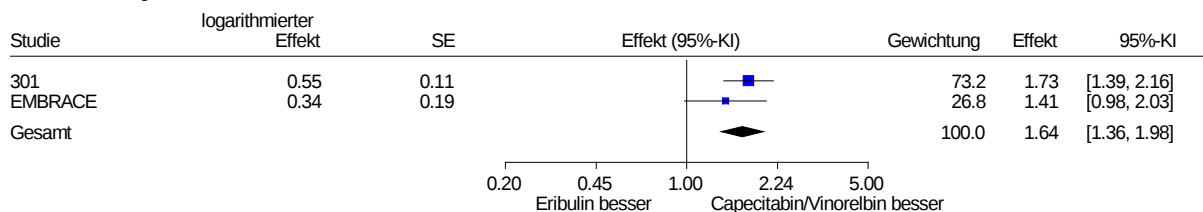


Abbildung 7: Meta-Analyse, schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4), Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (HER2/neu-Status negativ), eigene Berechnung

Anhang D– 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 „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	ja / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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?