

IQWiG-Berichte – Nr. 270

Eribulin
(Addendum zum Auftrag A14-25)

Addendum

Auftrag: A14-47
Version: 1.0
Stand: 05.01.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Eribulin
(Addendum zum Auftrag A14-25)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.12.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-47

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes

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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Auswertungen ohne Berücksichtigung des HER2-Status der Patientinnen	3
2.1 Fragestellung A: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	3
2.2 Fragestellung B: Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	10
3 Bewertung der mit der Stellungnahme nachgereichten Daten.....	12
3.1 Endpunktkategorie des Endpunkts Abbruch wegen UE	12
3.2 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie EMBRACE.....	13
4 Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: 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.....	5
Tabelle 2: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	7
Tabelle 3: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	9
Tabelle 4: 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.....	11
Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt.....	12
Tabelle 6: Ergebnisse zu Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, HER2/neu-Status negativ.....	14
Tabelle 7: Ergebnisse zu Mortalität – 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.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
TPC	treatment of physician's choice
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-25 (Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

In die Dossierbewertung A14-25 wurden die beiden Studien E7389-G000-301 (im Folgenden als Studie 301 bezeichnet) zum Vergleich von Eribulin vs. Capecitabin und E7389-G000-305 (EMBRACE, im Folgenden als Studie EMBRACE bezeichnet) zum Vergleich von Eribulin mit einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Prüfarztes (TPC) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, eingeschlossen. Die Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin aus diesen Studien wurden auf die Gruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen beschränkt, weil die Ergebnisse der Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs sowie mit unbekanntem HER2/neu-Status auf die vorliegenden Fragestellungen nicht übertragen werden können [1].

Der G-BA hat das IQWiG damit beauftragt, eine Auswertung der Studienergebnisse der Studien 301 und EMBRACE vorzunehmen, ohne die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ und „Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen“ auf HER2-negative Patientinnen einzuschränken bzw. Patientinnen mit HER2-positivem oder unbekanntem Status auszuschließen. Die Studienergebnisse sollen dabei ohne getrennte Berücksichtigung des HER2-Status der Patientinnen in den Teilpopulationen dargestellt werden.

Darüber hinaus hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens dem G-BA mit seiner Stellungnahme ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Dabei handelt es sich zum einen um nachgereichte Angaben zum Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). In der Dossierbewertung A14-25 wurde dieser Endpunkt aufgrund des geringen Anteils in der Studie EMBRACE an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), die zum Abbruch geführt haben, der Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Mit der Stellungnahme hat der pU Daten nachgereicht, aus denen hervorgehe, dass der Endpunkt Abbruch wegen UE der Endpunktkategorie schwer / schwerwiegend zuzuordnen sei. Zum anderen legt der pU Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis eines neuen Datenschnitts der Studie EMBRACE (02.09.2014) vor. Der Auftrag des G-BA umfasst deshalb auch die Bewertung dieser nachgereichten Angaben zum Endpunkt Abbruch wegen UE und der nachgereichten Auswertungen zum Gesamtüberleben der Studie EMBRACE.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Auswertungen ohne Berücksichtigung des HER2-Status der Patientinnen

In den folgenden Abschnitten werden auftragsgemäß die Auswertungen der Studien 301 und EMBRACE zu den Fragestellungen A (Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können) und B (Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt) ohne Berücksichtigung des HER2/neu-Status der Patientinnen dargestellt. Eine Beschreibung der Studien und der berücksichtigten Endpunkte findet sich in der Dossierbewertung A14-25 [1].

Wie vom G-BA für die Fragestellungen A und B spezifiziert, wird für Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs vorausgesetzt, dass bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Wie bereits in der Dossierbewertung A14-25 beschrieben, war in den beiden Studien 301 und EMBRACE jedoch vermutlich ein hoher Anteil an HER2/neu-positiven Patientinnen eingeschlossen, bei denen die Anti-HER2-Therapie nach heutigem Standard der Behandlung des HER2/neu-positiven Brustkrebs noch nicht eingehend berücksichtigt wurde. So waren die HER2/neu-positiven Patientinnen in die Studien 301 (≥ 2 . Therapielinie) bzw. EMBRACE (≥ 3 . Therapielinie) teilweise ausschließlich mit Trastuzumab vorbehandelt bzw. hatten teilweise sogar gar keine Anti-HER2-Therapien in der Vorbehandlung erhalten. Den heutigen Stellenwert der Anti-HER2-Therapien bestätigt auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Aus ihrer Stellungnahme zur Dossierbewertung A14-25 geht hervor, dass mittlerweile weitere gezielte Medikamente mit guter Wirksamkeit für HER2/neu-positive Patientinnen zur Verfügung stehen und eine Behandlung mit Eribulin (wie auch vom G-BA beschrieben) erst nach Ausschöpfen der Anti-HER2-Therapieoptionen erfolgen sollte [4]. Die Ergebnisse zu den in die beiden Studien eingeschlossenen HER2/neu-positiven Patientinnen mit begrenzter Anti-HER2-Therapie werden als nicht übertragbar auf diejenigen laut Fragestellung (nach Ausschöpfen der Anti-HER2-Therapieoptionen) angesehen.

Aus Sicht des Instituts sind die im Folgenden dargestellten Auswertungen ohne Berücksichtigung des HER2/neu-Status daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin nicht sinnvoll interpretierbar.

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

Die folgenden Tabellen (Tabelle 1 bis Tabelle 3) stellen die Ergebnisse für Fragestellung A zum Vergleich von Eribulin mit Capecitabin oder Vinorelbin dar und entsprechen vom Aufbau her den Tabellen 15 bis 17 der Dossierbewertung A14-25, die Auswertungen umfassen jedoch alle Patientinnen, unabhängig vom HER2/neu-Status. Für die Studie 301 sind die Ergebnisse zu der vom pU in Modul 4 des Dokuments vorgelegten Population der Patientinnen in der Zielpopulation dargestellt, die gemäß Zulassung von Eribulin mindestens 1 Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung

erhalten haben [5]. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die mit der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse der Studie EMBRACE zum Datenschnitt vom 02.09.2014 ergänzt. In die Meta-Analyse zum Gesamtüberleben sind für die Studie EMBRACE entsprechend die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt eingegangen.

Tabelle 1: 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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Datenschnitt	Eribulin		Capecitabin oder Vinorelbin		Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben						
Studie 301 (03/2012)	438	487 [k. A.]	444	441 [k. A.]	0,87 [0,75; 1,01] ^a	0,059 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	198	421 [k. A.]	110	321 [k. A.]	0,65 [0,47; 0,90] ^a	0,010 ^b
Studie EMBRACE (03/2010)	198	435 [k. A.]	110	309 [k. A.]	0,72 [0,54; 0,96] ^a	0,024 ^b
Studie EMBRACE (09/2014)	198	435 [k. A.]	110	309 [k. A.]	0,79 [0,61; 1,02]	0,038 ^b
Gesamt ^c					0,85 [0,75; 0,97] ^d	0,013 ^d
Nebenwirkungen						
UE						
Studie 301 (03/2012)		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
Studie EMBRACE (05/2009)		k. A.		k. A.	k. A.	k. A.
SUE						
Studie 301 (03/2012)	429	n. b.	442	n. b.	0,77 [0,56; 1,05] ^e	0,085 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	195	n. b.	105	n. b.	0,76 [0,47; 1,25] ^e	0,306 ^b
Gesamt					0,77 [0,59; 1,00] ^d	0,049 ^d
Abbruch wegen UE						
Studie 301 (03/2012)	429	n. b.	442	n. b.	0,67 [0,43; 1,04] ^e	0,050 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	195	n. b.	105	n. b.	0,83 [0,39; 1,77] ^e	0,771 ^b
Gesamt					0,71 [0,48; 1,04] ^d	0,075 ^d
schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)						
Studie 301 (03/2012)	429	39 [k. A.]	442	192 [k. A.]	2,00 [1,66; 2,42] ^e	< 0,001 ^b
Studie EMBRACE (05/2009)	195	40 [k. A.]	105	99 [k. A.]	1,41 [1,02; 1,94] ^e	0,035 ^b
Gesamt					Heterogenität: Q = 3,38; df = 1; p = 0,066; I ² = 70,4 % ^d	

(Fortsetzung)

Tabelle 1: 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 (Fortsetzung)

a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit HER2/neu-Status, Capecitabin Vorbehandlung und geographischer Region als Strata.
b: Log-Rank-Test stratifiziert nach HER2/neu-Status und geographischer Region (geplante Analyse)
c: Meta-Analyse aus Werten zum Datenschnitt 03/2012 der Studie 301 und Werten zum Datenschnitt 09/2014 der Studie EMBRACE.
d: Meta-Analyse, eigene Berechnung
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Anzahl betroffener Organe und ER Status als Co-Faktoren und HER2/neu-Status und geographische Region als Strata
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 2: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Studie Endpunkt	Eribulin			Capecitabin oder Vinorelbin			Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW [95 %-KI]	Änderung Woche 6 ^b MW [95 %- KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW [95 %-KI]	Änderung Woche 6 ^b MW [95 %-KI]	Differenz der mittleren Änderungen [95 %-KI]; p-Wert
Studie 301 (Zeitpunkt 6 Wochen)							
Schmerz (VAS)	keine Daten verfügbar						
EORTC QLQ-C30 ^c							
Fatigue	353	38,1 [35,8; 40,3]	-0,30 [-2,4; 1,8]	344	39,4 [37,1; 41,7]	0,63 [-1,6; 2,8]	-0,93 [-3,8; 1,9]; k. A.
Übelkeit und Erbrechen	352	9,9 [8,2; 11,7]	0,44 [-1,3; 2,2]	343	10,7 [8,9; 12,6]	3,95 [2,2; 5,7]	-3,51 [-5,8; -1,2]; k. A. Hedges' g -0,21 [-0,36; -0,06] ^d
Schmerz	353	31,6 [28,9; 34,2]	-2,79 [-5,2; -0,4]	346	34,5 [31,7; 37,3]	-4,27 [-6,7; -1,8]	1,48 [-1,7; 4,7]; k. A.
Atemnot	350	24,8 [22,2; 27,5]	-0,51 [-3,0; 2,0]	338	25,8 [23,0; 28,6]	-1,39 [-4,0; 1,2]	0,88 [-2,5; 4,2]; k. A.
Schlaflosigkeit	350	30,9 [28,1; 33,8]	-3,30 [-6,0; -0,6]	341	32,3 [29,3; 35,3]	-5,04 [-7,8; -2,3]	1,75 [-1,8; 5,3]; k. A.
Appetitverlust	352	20,2 [17,5; 22,8]	1,01 [-1,6; 3,6]	344	24,0 [21,1; 26,8]	2,46 [-0,2; 5,1]	-1,45[-4,9; 2,0]; k. A.
Obstipation	348	13,0 [10,7; 15,2]	0,95 [-1,4; 3,3]	339	14,4 [11,9; 16,9]	0,71 [-1,7; 3,1]	0,25 [-2,9; 3,4]; k. A.
Durchfall	346	8,7 [7,0; 10,3]	-0,84 [-2,9; 1,2]	338	8,9 [7,2; 10,6]	5,03 [2,9; 7,1]	-5,87 [-8,7; -3,1]; k. A. Hedges' g -0,30 [-0,45; -0,15] ^d
finanzielle Schwierigkeiten ^e	348	32,2 [29,0; 35,5]	-3,05 [-5,9; -0,2]	342	29,9 [26,8; 33,0]	-4,49 [-7,4; -1,6]	1,44 [-2,3; 5,2]; k. A.
EORTC QLQ-BR23 ^c							
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	346	22,2 [20,6; 23,7]	3,27 [1,7; 4,8]	343	24,6 [22,9; 26,3]	-2,06 [-3,6; -0,5]	5,33 [3,3; 7,4]; k. A. Hedges' g 0,36 [0,21; 0,51] ^d
Brustsymptome	341	18,6 [16,5; 20,8]	-2,74 [-4,3; -1,2]	338	20,6 [18,2; 23,0]	-2,86 [-4,5; -1,2]	0,12 [-2,0; 2,2]; k. A.
Armsymptome	344	25,0 [22,5; 27,5]	-3,05 [-5,0; -1,1]	340	27,3 [24,7; 29,8]	-2,41 [-4,4; -0,5]	-0,63 [-3,2; 1,9]; k. A.
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^f						

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (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 3: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Studie Endpunkt	Eribulin			Capecitabin oder Vinorelbin			Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW [95 %-KI]	Änderung Woche 6 ^b MW [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW [95 %-KI]	Änderung Woche 6 ^b MW [95 %-KI]	Differenz der mittleren Änderungen [95 %-KI]; p-Wert
Studie 301 (Zeitpunkt 6 Wochen)							
EORTC QLQ-C30^c							
globaler Gesundheitsstatus	343	56,1 [54,0; 58,3]	-0,58 [-2,6; 1,5]	335	54,0 [52,0; 56,0]	1,38 [-0,7; 3,5]	-1,97 [-4,7; 0,8]; k. A.
physisches Funktionsniveau	353	71,8 [69,9; 73,8]	0,12 [-1,7; 1,9]	344	71,0 [69,0; 73,0]	-1,09 [-2,9; 0,7]	1,21 [-1,2; 3,6]; k. A.
Rollen- Funktionsniveau	352	73,0 [70,4; 75,6]	-0,67 [-3,2; 1,8]	343	69,2 [66,4; 72,0]	-2,81 [-5,4; -0,2]	2,14 [-1,2; 5,5]; k. A.
emotionales Funktionsniveau	351	69,7 [67,5; 71,9]	3,83 [1,8; 5,9]	345	68,1 [65,8; 70,4]	2,92 [0,8; 5,0]	0,92 [-1,8; 3,6]; k. A.
kognitives Funktionsniveau	351	81,3 [79,4; 83,2]	0,16 [-1,7; 2,0]	345	80,6 [78,6; 82,6]	-1,06 [-3,0; 0,9]	1,22 [-1,3; 3,7]; k. A.
soziales Funktionsniveau	351	75,7 [73,2; 78,2]	0,03 [-2,5; 2,5]	345	72,9 [70,2; 75,6]	-0,43 [-3,0; 2,1]	0,46 [-2,8; 3,8]; k. A.
EORTC QLQ-BR23^d							
Körperbild	347	64,7 [61,9; 67,4]	1,84 [-0,5; 4,2]	340	63,0 [60,1; 65,8]	4,19 [1,8; 6,6]	-2,35 [-5,4; 0,7]; k. A.
sexuelle Funktion	327	11,9 [10,1; 13,8]	-2,70 [-4,3; -1,1]	312	15,4 [13,3; 17,5]	-0,37 [-2,0; 1,3]	-2,33 [-4,5; -0,1]; k. A. Hedges' g -0,16 [-0,31; -0,00] ^e
sexueller Genuss	keine verwertbaren Daten ^f						
Zukunfts- perspektive	345	32,9 [29,8; 35,9]	8,31 [5,1; 11,5]	340	30,2 [27,3; 33,1]	8,06 [4,8; 11,3]	0,25 [-4,0; 4,5] ; k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Capecitabin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (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: eigene Berechnung
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; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Die folgende Tabelle 4 stellt die Ergebnisse für Fragestellung B zum Vergleich von Eribulin mit Anthrazyklin oder Taxan dar und entspricht vom Aufbau her Tabelle 23 der Dossierbewertung A14-25, die Auswertungen umfassen jedoch alle Patientinnen, unabhängig vom HER2/neu-Status. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die mit der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse der Studie EMBRACE zum Datenschnitt vom 02.09.2014 ergänzt.

Tabelle 4: 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

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	143	373 [k. A.]	65	400 [k. A.]	1,31 [0,86; 1,99]	0,212 ^b
Datenschnitt 03/2010	143	399 [k. A.]	65	390 [k. A.]	1,07 [0,76; 1,51]	0,705 ^b
Datenschnitt 09/2014	143	399 [k. A.]	65	390 [k. A.]	0,94 [0,69; 1,29]	0,748 ^b
Nebenwirkungen						
UE	143	k. A.	62	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	143	399 [k. A.]	62	n. b.	1,04 [0,56; 1,93]	0,826 ^b
Abbruch wegen UE	143	n. b.	62	n. b.	0,36 [0,16; 0,80]	0,010 ^b
schwere UE (CTCAE- Grade 3 und 4)	143	35 [k. A.]	62	118 [k. A.]	1,91 [1,24; 2,93]	0,002 ^b
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit HER2/neu-Status, Capecitabin Vorbehandlung und geographischer Region als Strata b: Log-Rank-Test Stratifiziert nach Capecitabin Vorbehandlung, HER2/neu-Status und geographischer Region (geplante Analyse) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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						

3 Bewertung der mit der Stellungnahme nachgereichten Daten

3.1 Endpunktkategorie des Endpunkts Abbruch wegen UE

Auf Basis der Angaben im Dossier wurde der Endpunkt Abbruch wegen UE aus der Studie EMBRACE in der Dossierbewertung A14-25 für Fragestellung B (Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt) der Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Ausschlaggebend dafür war, dass lediglich ein sehr geringer Anteil der UE, die zum Abbruch geführt hatten, SUE waren. Angaben zum Anteil der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die zum Abbruch geführt haben, lagen im Dossier nicht vor. Mit der Stellungnahme hat der pU diese Angaben nachgereicht.

In der folgenden Tabelle 5 ist der Anteil der Patienten, die die Studie EMBRACE wegen schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) abgebrochen haben, dargestellt, und zwar sowohl für HER2/neu-negative Patienten (relevante Teilpopulation in der Dossierbewertung A14-25) als auch gemäß des Auftrags des G-BA für das vorliegende Addendum für die gesamte Population, unabhängig vom HER2/neu-Status.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Anthrazyklin oder Taxan für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt

Endpunkt	Eribulin		Anthrazyklin oder Taxan	
	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)
Studie EMBRACE				
HER2/neu-negative Patientinnen				
Abbruch wegen UE	114	14 (12,3)	54	12 (22,2)
Abbruch wegen schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	114	9 (7,9) ^a	54	9 (16,7) ^a
Gesamte Population				
Abbruch wegen UE	143	15 (10,5)	62	13 (21,0)
Abbruch wegen schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	143	9 (6,3) ^a	62	10 (16,1) ^a
a: eigene Berechnung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignisse.				

Die Angaben in Tabelle 5 zeigen, dass bei Patientinnen, die wegen eines UE die Studie abgebrochen haben, zum größten Teil schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zum Abbruch geführt haben. Der Einschätzung des pU, dass der Endpunkt Abbruch wegen UE in der Studie EMBRACE für Fragestellung B der Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird daher gefolgt.

Bezogen auf die für die vorliegende Bewertung relevante Teilpopulation der HER2/neu-negativen Patientinnen in Fragestellung B hat dies Auswirkungen auf das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Auf Basis des Effekts (Hazard Ratio 0,38, 95 %-Konfidenzintervall [0,17; 0,86], $p = 0,017$) ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit Ausmaß beträchtlich (die Methodik zur Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist den allgemeinen Methoden des IQWiG zu entnehmen [6]). Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ergibt sich damit im Vergleich zur Dossierbewertung A14-25 die Änderung, dass ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patientinnen mit ≤ 2 betroffenen Organen in der Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht belegt ist.

3.2 Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie EMBRACE

Mit der Stellungnahme hat der pU Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis eines 3. Datenschnitts (02.09.2014) der Studie EMBRACE vorgelegt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation der HER2/neu-negativen Patientinnen unter Berücksichtigung dieses neuen Datenschnitts dargestellt. Die entsprechende auftragsgemäße Auswertung zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des neuen Datenschnitts auf Basis der jeweiligen gesamten Populationen ohne Berücksichtigung des HER2/neu-Status der Patientinnen ist bereits in Abschnitt 2 des vorliegenden Addendums erfolgt.

In den folgenden Tabellen sind die bereits in die Dossierbewertung A14-25 eingeflossenen Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Fragestellungen A (Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, Tabelle 6) und B (Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt, Tabelle 7) dargestellt. Die Ergebnisse des vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Datenschnitts sind jeweils ergänzt. In die in Tabelle 6 dargestellte Meta-Analyse ist der Datenschnitt der Studie EMBRACE vom 02.09.2014 eingeflossen.

Tabelle 6: Ergebnisse zu Mortalität – 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	Eribulin		Capecitabin oder Vinorelbin		Eribulin vs. Capecitabin oder Vinorelbin	
	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
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
Studie EMBRACE (09/2014)	141	444 [k. A.]	85	304 [k. A.]	0,78 [0,58; 1,05]	0,059 ^b
Gesamt ^c					0,80 [0,69; 0,93] ^d	0,005 ^d
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 09/2014 der Studie EMBRACE. d: Meta-Analyse, eigene Berechnung ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 7: Ergebnisse zu Mortalität – 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
Datenschnitt 09/2014	114	410 [k. A.]	57	396 [k. A.]	0,90 [0,65; 1,25]	0,616
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						
HER2/neu: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ER: Östrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Weder für Fragestellung A noch für Fragestellung B ändert sich durch die Berücksichtigung des 3. Datenschnitts der Studie EMBRACE das Ergebnis zum Gesamtüberleben hinsichtlich der statistischen Signifikanz. In der Folge ergeben sich auch keine Änderungen hinsichtlich der Aussagen zum Zusatznutzen, weder für diesen Endpunkt noch für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eribulin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A14-25 [online]. 31.10.2014 [Zugriff: 10.11.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 253). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-25_Eribulin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Eisai. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 253: Eribulin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-25. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/128/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Eisai. Eribulin (Halaven): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; 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; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 18.07.2014 [Zugriff: 18.12.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/128/>.
4. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 253: Eribulin; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-25. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/128/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Eisai. HALAVEN 0,44mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 01.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. 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.