



IQWiG-Berichte – Nr. 900

Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-07
Version: 1.0
Stand: 14.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-07

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Charlotte Hecker
- Tatjana Herrmanns
- Anne Hüning
- Ana Liberman
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Trastuzumab Emtansin, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT01772472

Keywords: Ado-Trastuzumab Emtansine, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01772472

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	34
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	48
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	51
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	51
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	51
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	52
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	52
2.6.3.2 Studienpool	52
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	53
2.6.4.1 Studiendesign und Population	53
2.6.4.2 Verzerrungspotenzial	55
2.6.4.3 Ergebnisse	56
2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	56

2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	57
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	63
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	63
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	64
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	64
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	64
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	65
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	65
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	65
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	66
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	66
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	66
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	66
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	67
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	73
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	73
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	73
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	77
3.2.1	Behandlungsdauer	77
3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	79
3.2.6	Versorgungsanteile	80
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	80

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	81
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	81
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	82
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	82
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
5	Literatur	85
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....		93
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		94
Anhang C – Angaben zu Folgetherapien		104
Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		106
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin.....	3
Tabelle 3: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie /Studien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	17
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	21
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	27
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	35
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	40
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.....	49
Tabelle 19: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	51
Tabelle 20: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	81
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	82
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	82

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	95
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	99
Tabelle 25: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	100
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	101
Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Behandlungsarm pro Wirkstoffklasse) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (Studie KATHERINE)	104
Tabelle 28: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab.....	106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	93
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt DFS	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse Event Group Terms
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DFS	krankheitsfreies Überleben
DRFI	fernrezidivfreies Intervall
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-BR23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ER	Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
iDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pCR	pathologische Komplettremission
PgR	Progesteronrezeptor
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
s. c.	subkutan
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA-Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
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 Trastuzumab Emtansin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2020 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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 Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trastuzumab Emtansin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2020 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin

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

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

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Mortalität

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

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

Morbidität

Rezidive

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

Symptomatik

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

Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie

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

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Symptome im Armbereich

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

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Körperliche Funktion, soziale Funktion

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

Globaler Gesundheitszustand

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

Weitere Funktionsskalen und Lebensqualitätskalen

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Spezifische UEs

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

2.2 Fragestellung

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab fest (siehe Tabelle 4). Dazu gibt der G-BA den Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten sollen und eine adjuvante Strahlentherapie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, ein Einsatz als patientenindividuelle Maßnahme jedoch möglich bleibt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin

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

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trastuzumab Emtansin (Stand zum 27.11.2019)
- bibliografische Recherche zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 25.11.2019)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 16.12.2019)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 16.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trastuzumab Emtansin (letzte Suche am 24.01.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BO27938 (KATHERINE ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4-8]	ja [9]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie /Studien – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KATHERINE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, nach einer präoperativen taxanbasierten Chemotherapie und einer trastuzumabbasierten zielgerichteten Therapie, gefolgt von Komplettresektion des Tumors, mit einer pathologisch bestätigten invasiven Resterkkrankung in der Brust oder in den axillaren Lymphknoten	Trastuzumab Emtansin (N = 743) Trastuzumab (N = 743)	Screening: ≤ 30 Tage Behandlung: 14 Zyklen Beobachtung ^b : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	268 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Guatemala, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Österreich, Panama, Peru, Schweden, Schweiz, Serbien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 04/2013–laufend Datenschnitte: ▪ 25.07.2018 (Interimsanalyse iDFS) ▪ 06.12.2018 Sicherheits-Update auf Anforderung des FDA ▪ 06.05.2019 Analyse zum Gesamtüberleben auf Anforderung der EMA	primär: iDFS sekundär: Rezidive, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtüberleben, UE
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA: Food and Drug Administration; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
KATHERINE	Trastuzumab Emtansin, 3,6 mg/kg i. v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, insgesamt 14 Zyklen Dosisreduktion auf $\geq 2,4$ mg/kg i. v. und Therapieunterbrechung ≤ 42 Tage wegen UEs möglich	Trastuzumab, 6 mg/kg i. v. ^a an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, insgesamt 14 Zyklen
<p>Vorbehandlung</p> <p><i>Erlaubt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative systemische Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 6 Zyklen Chemotherapie über ≥ 16 Wochen, einschließlich ≥ 9 Wochen Trastuzumab und ≥ 9 Wochen taxanbasierte Chemotherapie ▫ dosisdichte Chemotherapie (bei ≥ 8 Wochen taxanbasierter Chemotherapie und ≥ 8 Wochen Trastuzumab) ▫ Anthrazykline zusätzlich zur taxanbasierten Chemotherapie ▫ dosisescalierende und dosisdichte (225 mg/m² KOF alle 2 Wochen) Behandlung mit Paclitaxel über 6 Wochen ▪ chirurgische Entfernung aller klinisch erkennbaren Erkrankungen in der Brust und den Lymphknoten ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn <p><i>Nicht erlaubt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische Prüfpräparate ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation ▪ Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in folgenden Gesamtdosen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Doxorubicin > 240 mg/m² KOF ▫ Epirubicin oder liposomal verkapseltes Doxorubicinhydrochlorid > 480 mg/m² KOF ▫ andere Anthrazykline > 240 mg/m² KOF <p>Begleitbehandlung</p> <p><i>Erlaubt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hormontherapie (Tamoxifen, Aromatase Inhibitoren) bei Patientinnen und Patienten mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung <p><i>Nicht erlaubt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemotherapie, Strahlentherapie (ausgenommen adjuvante Strahlentherapie der Brust und / oder betroffenen Lymphknoten, Beginn ≤ 60 Tage nach der Operation), Immuntherapie und biologische oder zielgerichtete Antikrebstherapie (z. B. Lapatinib, Neratinib) ▪ andere Prüfpräparate ▪ Anwendung von starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) mit Trastuzumab Emtansin vermeiden 		
<p>a. Eine Startdosis von 8 mg/kg sollte verabreicht werden, falls > 6 Wochen seit der letzten Trastuzumabdosis vergangen sind.</p> <p>CYP: Cytochrom P450; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab in der adjuvanten Anwendung. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten eingeschlossen. Geeignete Patientinnen und Patienten mussten vor

Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Hierzu mussten die Patientinnen und Patienten neoadjuvant eine taxanbasierte Chemotherapie und eine trastuzumabbasierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben. Nach der vollständig verabreichten Chemotherapie musste eine Kompletresektion des Tumors erfolgen und eine invasive Resterkrankung im Brustresektat und / oder in den Lymphknoten pathologisch nachgewiesen sein.

Insgesamt wurden 1486 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (N = 743) oder Trastuzumab (N = 743) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach klinischem Stadium bei Erstdiagnose (operabel vs. inoperabel), Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor[ER]-positiv und / oder Progesteronrezeptor[PgR]-positiv vs. ER-negativ und PgR-negativ oder unbekannt), präoperativer HER2-Therapie (Trastuzumab vs. Trastuzumab und eine zusätzliche HER2-gerichtete Therapie) und pathologischem Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ oder unbekannt).

Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin erfolgte gemäß der Fachinformation über 14 Zyklen [10]. Für die Vergleichstherapie Trastuzumab fand eine Behandlung ebenfalls über 14 Zyklen statt. Hierbei wurde die neoadjuvant begonnene Behandlung mit Trastuzumab, gemäß Fachinformation, auf 1 Jahr komplettiert [11]. Endokrine Therapien, für Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus, und Strahlentherapie der Brust und betroffenen Lymphknoten waren erlaubt. Vorzeitig abgebrochen wurde die Behandlung beim Auftreten von Rezidiven, UEs, Schwangerschaft, schweren Protokollverletzungen und Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei einem Abbruch der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin konnten die Patientinnen und Patienten die Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab auf insgesamt 14 Zyklen komplettieren, sofern der Therapieabbruch nicht durch ein UE bedingt wurde, das auf die Trastuzumabkomponente zurückzuführen war.

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

Nach Abschluss der Studienmedikation konnten Folgetherapien ohne Einschränkungen verabreicht werden. Es liegen keine Angaben vor wie viele der Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Folgetherapie erhielten. Der pU stellt in Modul 5 lediglich Anteile der Patientinnen und Patienten mit jeglicher Folgetherapie und einzelnen Wirkstoffen dar. Bezogen auf antineoplastische Wirkstoffe zeigen sich keine relevanten Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen. Angaben zu den verabreichten Folgetherapien sind in Tabelle 27 in Anhang C dargestellt.

Datenschnitte

In der Studie KATHERINE sind 4 Datenschnitte geplant und 1 Datenschnitt inzwischen durchgeführt worden:

- 1. Datenschnitt: Interimsanalyse für iDFS nach 257 Ereignissen. Nach dem Eintreten von 256 prädefinierten iDFS-Ereignissen erfolgte ein Datenschnitt am 25.07.2018. Da in dieser Analyse die festgelegten Wirksamkeitsgrenzen für diesen Endpunkt erreicht wurden, erfolgte zu diesem Datenschnitt eine vollständige Analyse aller Endpunkte. Auswertungen zu diesem Datenschnitt legt der pU in seinem Dossier vor. Da dies der einzige Datenschnitt mit geeigneten Daten ist, wird dieser Datenschnitt entsprechend dem Vorgehen des pU herangezogen.
- 2. Datenschnitt: finale iDFS Analyse nach 384 Ereignissen und Interimsanalyse zum Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt: etwa 2 Jahre nach dem 2. Datenschnitt soll eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt werden
- 4. Datenschnitt: finale Auswertung des Gesamtüberlebens soll nach 367 Todesfällen bzw. 10 Jahren Nachbeobachtung erfolgen.

Weitere 2 Datenschnitte erfolgten auf Nachfrage von Zulassungsbehörden:

- Etwa 5 Monate nach dem 1. Datenschnitt (06.12.2018) erfolgte nach Aufforderung der Food and Drug Administration eine erneute Auswertung von Sicherheitsendpunkten (Sicherheits-Update). Diese schließt ausschließlich UEs ein, die in der Nachbeobachtungsphase 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden.
- Auswertung von Daten zum Gesamtüberleben nach Aufforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) (06.05.2019). Der pU legt zu diesem Datenschnitt ein Dokument vor, in dem ausschließlich die 5-Jahres-Rate der Patientinnen und Patienten ohne Ereignis zum 06.05.2019 berichtet wird [12].

Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KATHERINE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis 10 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Morbidität	
Rezidive	bis 10 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	12 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ^a oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst auftrat
a. Ausgenommen hiervon sind SUEs und vermutlich mit der Behandlung in Verbindung stehende UEs; diese wurden über die 30-tägige Nachbeobachtung hinaus erfasst.	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtung von Symptomen, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität erfolgte nicht über den gesamten Studienzeitraum, sondern bis 12 Monate nach Therapieende. Nebenwirkungen (außer SUEs) wurden bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bis zum Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie beobachtet.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer SUEs) sind systematisch verkürzt. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie Charakteristika Kategorie	Trastuzumab Emtansin N ^a = 743	Trastuzumab N ^a = 743
KATHERINE		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (10)	49 (11)
Geschlecht [w / m], %	99,7 / 0,3	99,6 / 0,4
Abstammung, n (%)		
asiatisch	65 (8,7)	64 (8,6)
schwarz / afroamerikanisch	21 (2,8)	19 (2,6)
weiß	551 (74,2)	531 (71,5)
andere	37 (5,0)	52 (7,0)
unbekannt	69 (9,3)	77 (10,4)
Region, n (%)		
Nordamerika	170 (22,9)	164 (22,1)
Westeuropa	403 (54,2)	403 (54,2)
andere	170 (22,9)	176 (23,7)
ECOG-PS		
0	597 (80,3)	613 (82,5)
1	146 (19,7)	130 (17,5)
weiblicher Reproduktionsstatus, n (%)		
prämenopausal	399 (53,7)	413 (55,6)
postmenopausal	344 (46,3)	330 (44,4)
Hormonrezeptorstatus		
Negativ (ER- und PgR-negativ)	213 (28,7)	210 (28,3)
Positiv (ER- und / oder PgR-positiv)	530 (71,3)	533 (71,7)
Art der neoadjuvanten Chemotherapie		
anthrazyklinhaltig	579 (77,9)	564 (75,9)
anthrazyklinfrei	164 (22,1)	179 (24,1)
präoperative anti-HER2-gerichtete Therapie		
Trastuzumab	601 (80,9)	600 (80,8)
Trastuzumab + zusätzliche Anti-HER2-Therapie	142 (19,1)	143 (19,2)
Zeit seit Diagnose [Monate], MW (SD)	8,4 (1,7)	8,3 (1,8)
Therapieabbruch, n (%)	212 (28,5)	135 (18,2)
Studienabbruch, n (%)	108 (14,5)	146 (19,7)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PgR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 49 Jahre alt, überwiegend weiß (ca. 73 %) und in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0 oder 1). Der weit überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten war weiblich (> 99 %) und wies einen positiven Hormonrezeptorstatus auf (ca. 72 %).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10 [1; 12]	10 [1; 13]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3] ^a	41,4 [35,0; 49,2]	40,9 [33,9; 48,4]
Morbidity		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
a. berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die mediane Behandlungsdauer wie auch die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens sind in beiden Studienarmen vergleichbar. Zur Beobachtungsdauer der Morbidity, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine Angaben vor. Da die Beobachtungsdauer für die meisten der Endpunkte dieser Endpunktkategorien (außer für Rezidive und SUEs) an die Behandlungsdauer gekoppelt ist (12 Monate bzw. 30 Tage nach Therapieende) wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer ebenfalls vergleichbar ist. Für Rezidive sollen die Patientinnen und Patienten 10 Jahre nachbeobachtet werden. Für diesen Endpunkt lässt sich die Beobachtungsdauer nicht aus der Behandlungsdauer ableiten, entsprechende Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KATHERINE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KATHERINE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire core 30 [EORTC QLQ-C30] und EORTC Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23 [EORTC QLQ-BR23], Symptomskalen)
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskale [VAS] des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionskalen)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

- Abbruch wegen UEs
- Herzerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Thrombozytenzahl vermindert (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3).

In der vorliegenden Indikation ist eine kontinuierliche Verschlechterung von Symptomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zu erwarten. Vielmehr ist davon auszugehen, dass während der Behandlungsphase die patientenberichteten Endpunkte primär Belastungen durch Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie widerspiegeln, im weiteren Studienverlauf sich hingegen die Beeinträchtigungen durch den Krankheitsverlauf (Auftreten eines Rezidivs) abbilden. Daher kann der zeitliche Verlauf von Verschlechterungen zu diesen Endpunkten mit der Darstellung nur eines Zeitpunkts nicht ausreichend abgebildet werden. Für die Symptom- und Funktionsskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -BR23 werden deshalb die Ergebnisse für die Zeitpunkte Ende der Anti-HER2-Therapie und 12 Monate nach Therapieende (im Weiteren als 12-Monats-Follow-up bezeichnet; entspricht ca. 22 Monate nach Randomisierung) dargestellt (dazu siehe auch Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Herzkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE ≥ 3])	Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Weitere spezifische UEs ^b
KATHERINE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. umfasst die Ereignisse: ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod jedweder Ursache</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Ermüdung (PT, UE), Fieber (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Übelkeit (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Mundtrockenheit (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Kopfschmerz (PT, UE), periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE), Augenerkrankungen (SOC, UE)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Carcinoma in situ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Symptomskalen)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23, Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Herzkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	Thrombozytenzahl vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b	
KATHERINE	N	N	N	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	N	N	H ^d	N	N	H/N ^e	
<p>a. umfasst die Ereignisse ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod jedweder Ursache</p> <p>b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Ermüdung (PT, UE), Fieber (PT, UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Übelkeit (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Mundtrockenheit (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Kopfschmerz (PT, UE), periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE), Augenerkrankungen (SOC, UE)</p> <p>c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>e. Für spezifische UEs der Endpunktkategorie schwerwiegend / schwer wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für spezifische UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer wird aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Carcinoma in situ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

Es ergibt sich für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und für schwerwiegende / schwere spezifische UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ergibt sich aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden ($> 10\%$) sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse der nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs sind ebenfalls wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch hoch verzerrt.

Die Bewertung stimmt teilweise mit der des pU überein. Abweichend von der vorliegenden Bewertung leitet der pU für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs ein hohes Verzerrungspotenzial ab (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen und ergänzend dargestellten Endpunkten sind in Anhang A, die häufigen UEs in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KATHERINE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	743	42 (5,7) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	743	56 (7,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a 0,70 [0,47; 1,05]; 0,085
Morbidität					
Rezidive	743	98 (13,2)	743	167 (22,5)	0,59 [0,47; 0,74]; < 0,001
ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv	743	6 (0,8)	743	30 (4,0)	— ^b
ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv	743	5 (0,7)	743	11 (1,5)	— ^b
Fernrezidiv	743	75 (10,1)	743	108 (14,5)	— ^b
kontralateraler invasiver Brustkrebs	743	3 (0,4)	743	10 (1,3)	— ^b
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	743	4 (0,5)	743	4 (0,5)	— ^b
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	743	3 (0,4)	743	1 (0,1)	— ^b
Tod jedweder Ursache	743	2 (0,3)	743	3 (0,4)	— ^b
Krankheitsfreies Überleben ^c (ergänzend dargestellt)	743	98 (13,2) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	743	167 (22,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. [n. b.; n. b.]	HR ^a 0,53 [0,41; 0,68]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Fatigue	534	211 (39,5)	536	175 (32,6)	1,21 [1,03; 1,42]; 0,020
Übelkeit und Erbrechen	534	89 (16,7)	536	63 (11,8)	1,42 [1,05; 1,91]; 0,022
Schmerz	534	177 (33,1)	536	146 (27,2)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,036
Dyspnoe	534	111 (20,8)	536	111 (20,7)	1,00 [0,79; 1,27]; 0,975
Schlaflosigkeit	534	140 (26,2)	536	142 (26,5)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,919
Appetitlosigkeit	534	101 (18,9)	536	58 (10,8)	1,75 [1,30; 2,36]; < 0,001
Verstopfung	534	159 (29,8)	536	97 (18,1)	1,65 [1,32; 2,05]; < 0,001
Diarrhö	534	40 (7,5)	536	56 (10,5)	0,72 [0,49; 1,05]; 0,091

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen) – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	534	144 (27,0)	534	94 (17,6)	1,53 [1,22; 1,93]; < 0,001
Symptome im Brustbereich	534	99 (18,5)	534	88 (16,5)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,376
Symptome im Armbereich	534	190 (35,6)	534	150 (28,1)	1,27 [1,06; 1,51]; 0,009
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
globaler Gesundheitsstatus	534	123 (23,0)	535	112 (20,9)	1,10 [0,88; 1,38]; 0,408
körperliche Funktion	534	120 (22,5)	536	91 (17,0)	1,32 [1,04; 1,69]; 0,025
Rollenfunktion	534	141 (26,4)	536	122 (22,8)	1,16 [0,94; 1,43]; 0,167
emotionale Funktion	534	208 (39,0)	535	198 (37,0)	1,05 [0,90; 1,23]; 0,513
kognitive Funktion	534	201 (37,6)	535	190 (35,5)	1,06 [0,90; 1,24]; 0,471
soziale Funktion	534	131 (24,5)	535	102 (19,1)	1,29 [1,02; 1,62]; 0,031
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Körperbild	534	91 (17,0)	534	106 (19,9)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,237
sexuelle Aktivität			keine verwertbaren Daten ^d		
Freude an Sex			keine verwertbaren Daten ^d		
Zukunftsperspektive	534	106 (19,9)	534	91 (17,0)	1,16 [0,90; 1,50]; 0,237
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	740	731 (98,8)	720	672 (93,3)	–
SUEs	740	94 (12,7)	720	58 (8,1)	1,58 [1,16; 2,15]; 0,004
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	740	190 (25,7)	720	111 (15,4)	1,67 [1,35; 2,06]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	740	133 (18,0)	720	15 (2,1)	8,63 [5,11; 14,57]; < 0,001
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	2 (0,3)	720	7 (1,0)	0,28 [0,06; 1,33]; 0,088 ^f

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	42 (5,7)	720	2 (0,3)	20,43 [4,96; 84,09]; < 0,001 ^f
Ermüdung (PT, UE)	740	366 (49,5)	720	243 (33,8)	1,47 [1,29; 1,66]; < 0,001 ^f
Fieber (PT, UE)	740	77 (10,4)	720	29 (4,0)	2,58 [1,71; 3,91]; < 0,001 ^f
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	21 (2,8)	720	7 (1,0)	2,92 [1,25; 6,82]; 0,009 ^f
Übelkeit (PT, UE)	740	308 (41,6)	720	94 (13,1)	3,19 [2,59; 3,92]; < 0,001 ^f
Obstipation (PT, UE)	740	126 (17,0)	720	59 (8,2)	2,08 [1,55; 2,78]; < 0,001 ^f
Erbrechen (PT, UE)	740	108 (14,6)	720	37 (5,1)	2,84 [1,98; 4,07]; < 0,001 ^f
Mundtrockenheit (PT, UE)	740	100 (13,5)	720	9 (1,3)	10,81 [5,51; 21,22]; < 0,001 ^f
Stomatitis (PT, UE)	740	80 (10,8)	720	27 (3,8)	2,88 [1,89; 4,41]; < 0,001 ^f
Kopfschmerz (PT, UE)	740	210 (28,4)	720	122 (16,9)	1,67 [1,37; 2,04]; < 0,001 ^f
periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	740	10 (1,4)	720	0 (0)	20,43 [1,2; 348,05]; 0,002 ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	740	37 (5,0)	720	21 (2,9)	1,71 [1,01; 2,9]; 0,042 ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums (SOC, UE)	740	329 (44,5)	720	219 (30,4)	1,46 [1,27; 1,68]; < 0,001 ^f
Augenerkrankungen (SOC, UE)	740	133 (18,0)	720	63 (8,8)	2,05 [1,55; 2,72]; < 0,001 ^f

a. unstratifiziertes Cox Modell; p-Wert: 2-seitiger Log-Rank Test
b. Keine Darstellung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig
ab. Dargestellt sind nur die Ereignisse, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen.
c. Umfasst dieselben Komponenten wie der Endpunkt Rezidiv.
d. zu hoher bzw. unklarer Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten
e. SUEs wurden über die 30-tägige Nachbeobachtung hinaus erfasst.
f. eigene Berechnung: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13])

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCIS: duktales Carcinoma in situ; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Trastuzumab Emtansin			Trastuzumab			Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab
	Endpunktkategorie	Endpunkt					
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
KATHERINE							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^d)							
Therapieende	631	k. A.	1,66 (0,46)	607	k. A.	2,55 (0,47)	-0,89 [-2,17; 0,39]; k. A.
12-Monats-Follow-up	618	k. A.	0,38 (0,47)	600	k. A.	1,95 (0,48)	-1,57 [-2,89; -0,24]; k. A. Hedges' g ^e -0,13 [-0,25; -0,02]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^f) – 12-Monats-Follow-up							
Fatigue	640	k. A.	2,48 (0,63)	612	k. A.	0,76 (0,64)	1,73 [-0,03; 3,48]; k. A.
Übelkeit und Erbrechen	640	k. A.	1,94 (0,29)	612	k. A.	1,18 (0,30)	0,75 [-0,06; 1,57]; k. A.
Schmerz	640	k. A.	1,06 (0,66)	612	k. A.	-0,09 (0,68)	1,15 [-0,71; 3,01]; k. A.
Dyspnoe	640	k. A.	3,32 (0,60)	612	k. A.	3,65 (0,62)	-0,33 [-2,03; 1,37]; k. A.
Schlaflosigkeit	640	k. A.	0,45 (0,84)	612	k. A.	1,59 (0,86)	-1,14 [-3,50; 1,22]; k. A.
Appetitlosigkeit	640	k. A.	1,93 (0,48)	612	k. A.	0,08 (0,49)	1,85 [0,50; 3,20]; k. A. Hedges' g ^e 0,15 [0,04; 0,26]
Verstopfung	640	k. A.	5,54 (0,62)	612	k. A.	2,89 (0,64)	2,65 [0,90; 4,39]; k. A. Hedges' g ^e 0,17 [0,06; 0,28]
Diarrhö	640	k. A.	-2,62 (0,40)	612	k. A.	-0,95 (0,41)	-1,67 [-2,78; -0,55]; k. A. Hedges' g ^e -0,17 [-0,28; -0,05]
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen^f) – 12-Monats-Follow-up							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	638	k. A.	3,39 (0,42)	610	k. A.	1,21 (0,43)	2,18 [1,01; 3,35]; k. A. Hedges' g ^e 0,21 [0,10; 0,32]

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin			Trastuzumab			Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Symptome im Brustbereich	638	k. A.	-2,51 (0,50)	610	k. A.	-3,93 (0,52)	1,43 [0,01; 2,84]; k. A. Hedges' g ^e 0,11 [0,00; 0,22]
Symptome im Armbereich	638	k. A.	-1,40 (0,60)	610	k. A.	-3,19 (0,62)	1,80 [0,10; 3,50]; k. A. Hedges' g ^e 0,12 [0,01; 0,23]
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten ^g						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d – 12-Monats-Follow-up							
globaler Gesundheitsstatus	640	k. A.	0,23 (0,51)	612	k. A.	1,63 (0,52)	-1,40 [-2,84; 0,04]; k. A.
körperliche Funktion	640	k. A.	-0,31 (0,43)	612	k. A.	1,32 (0,44)	-1,64 [-2,84; -0,44]; k. A. Hedges' g ^e -0,15 [-0,26; -0,04]
Rollenfunktion	640	k. A.	2,00 (0,67)	612	k. A.	4,20 (0,69)	-2,21 [-4,09; -0,33]; k. A. Hedges' g ^e -0,13 [-0,24; -0,02]
emotionale Funktion	640	k. A.	-1,27 (0,64)	612	k. A.	-2,07 (0,65)	0,80 [-0,99; 2,59]; k. A.
kognitive Funktion	640	k. A.	-5,67 (0,64)	612	k. A.	-5,10 (0,65)	-0,57 [-2,36; 1,22]; k. A.
soziale Funktion	640	k. A.	3,83 (0,64)	612	k. A.	6,21 (0,65)	-2,38 [-4,17; -0,59]; k. A. Hedges' g ^e -0,15 [-0,26; -0,04]
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen^d - 12-Monats-Follow-up							
Körperbild	638	k. A.	5,97 (0,71)	610	k. A.	3,60 (0,72)	2,38 [0,39; 4,36]; k. A. Hedges' g ^e 0,13 [0,02; 0,24]
sexuelle Aktivität	538	k. A.	3,57 (0,69)	517	k. A.	3,95 (0,71)	-0,38 [-2,32; 1,57]; k. A.
Freude an Sex	216	k. A.	1,00 (1,32)	218	k. A.	3,05 (1,41)	-2,05 [-5,84; 1,74]; k. A.
Zukunfts- perspektive	638	k. A.	6,43 (0,81)	610	k. A.	6,45 (0,83)	-0,03 [-2,29; 2,24]; k. A.

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin			Trastuzumab			Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung MW ^b (SE)	
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c. MMRM mit Kovariablen: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt, jeweiliger Ausgangswert; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>d. Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verschlechterung der Symptomatik, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>g. zu hoher bzw. unklarer Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) maximal Hinweise und für Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für / auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

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

Der pU macht keine Angaben zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt. Die Einschätzung des pU zur Mortalität beruht nicht auf den Ergebnissen für das Gesamtüberleben selbst, sondern auf dem krankheitsfreien Überleben (DFS), das der pU als valides Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Der pU legt hierzu eine von ihm finanzierte Validierungsstudie vor [14]. Diese Validierungsstudie ist jedoch nicht geeignet, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet.

Eine ausführliche Begründung dafür sowie eine detaillierte Beschreibung der Validierungsstudie sind im Abschnitt 2.6.9.4 der Nutzenbewertung dargestellt.

Morbidität

Rezidive

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

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass er einen klinischen Nutzen von Trastuzumab Emtansin auf Basis von Ereigniszeitanalysen zu Rezidiven allgemein (DFS) und Fernrezidiven (fernrezidivfreies Intervall [DRFI]) ableitet.

Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Zum Therapieende werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Da die Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up nicht verwertbar sind, werden für diesen Zeitpunkt die Mittelwertdifferenzen betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante und relevante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie

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

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Symptome im Armbereich

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich zeigen sich in der Responderanalyse zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Der Effekt ist bei diesen Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome /

Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.5.1). In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für den Endpunkt Symptome im Armbereich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt zum 12-Monats-Follow-up relevant ist. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für die Endpunkte Diarrhö und Symptome im Brustbereich statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Diarrhö fällt der Unterschied zum Vorteil und für den Endpunkt Symptome im Brustbereich zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbare Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte der Symptomatik zu beiden Zeitpunkten Responderanalysen darstellt. Zudem stellt der pU die Ergebnisse zwar dar, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen für Trastuzumab Emtansin ab, da sich nach seiner Einschätzung keine dauerhaften Verschlechterungen zeigen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Zum Therapieende werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Da die Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up nicht verwertbar sind, werden für diesen Zeitpunkt die Mittelwertdifferenzen betrachtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte beschrieben, für die sich statistisch signifikante und relevante Gruppenunterschiede zu mindestens einem Zeitpunkt zeigen.

Körperliche Funktion, soziale Funktion

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

Globaler Gesundheitszustand

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

Weitere Funktionsskalen und Lebensqualitätsskalen

Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektiven zeigen sich in den Responderanalysen zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu den Items sexuelle Aktivität und Freude an Sex liegen in den Responderanalysen zum Therapieende keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für die Endpunkte Rollenfunktion und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Rollenfunktion fällt der Unterschied zum Nachteil und für den Endpunkt Körperbild zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten

Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Zukunftsperspektiven, sexuelle Aktivität und Freude an Sex zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beiden Zeitpunkten Responderanalysen darstellt. Zudem stellt der pU die Ergebnisse zwar dar, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen für Trastuzumab Emtansin ab, da sich nach seiner Einschätzung keine dauerhaften Verschlechterungen zeigen.

Nebenwirkungen

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

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zwar darstellt, aus diesen jedoch keinen höheren bzw. geringeren Schaden für Trastuzumab Emtansin ableitet.

Spezifische UEs

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

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

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

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65)
- geografische Region (USA / Kanada vs. Westeuropa vs. Asien-Pazifik vs. Lateinamerika vs. sonstige)
- Hormonrezeptorstatus (ER-positiv und / oder PgR-positiv vs. ER-negativ und PgR-negativ / unbekannt)
- pathologischer Lymphknotenstatus nach präoperativer Therapie (positiv vs. negativ / unbekannt)

Die Merkmale Alter, Hormonrezeptorstatus und pathologischer Lymphknotenstatus nach präoperativer Therapie, jedoch nicht die einzelnen Subgruppen, waren bei der Studienplanung präspezifiziert. Für den Endpunkt Rezidive, für die Mittelwertdifferenzen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie für die Mittelwertdifferenzen zum 12-Monats-Follow-up des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 liegen keine Subgruppenergebnisse vor. Ebenfalls liegen keine Subgruppenergebnisse zum Merkmal Hormonrezeptorstatus für UE-Endpunkte vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Für eine umfassende Bewertung von Subgruppeneffekten sind vollständige Interaktionsanalysen der relevanten Endpunkte unerlässlich.

Das Merkmal Geschlecht wird in der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet, da insgesamt nur 5 männliche Patienten vertreten sind.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
KATHERINE						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen - - Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende						
Globaler Gesundheitsstatus (Therapieende)						
Alter						
< 65	494	111 (22,5)	484	108 (22,3)	1,01 [0,80; 1,27]	0,954
≥ 65	40	12 (30,0)	51	4 (7,8)	3,82 [1,33; 10,97]	0,013
Gesamt					Interaktion:	0,008
Kognitive Funktion (Therapieende)						
geografische Region						
USA / Kanada	122	50 (41,0)	119	38 (31,9)	1,27 [0,91; 1,78]	0,162
Westeuropa	275	116 (42,2)	273	96 (35,2)	1,20 [0,97; 1,48]	0,093
Asien-Pazifik	44	15 (34,1)	42	15 (35,7)	0,95 [0,54; 1,70]	0,875
Lateinamerika	48	12 (25,0)	66	25 (37,9)	0,66 [0,37; 1,18]	0,160
sonstige ^a	45	8 (17,8)	35	16 (45,7)	0,39 [0,19; 0,80]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,008
Nebenwirkungen						
SUEs						
Alter						
< 65	683	89 (13,0)	652	48 (7,4)	1,77 [1,27; 2,47]	< 0,001
≥ 65	57	5 (8,8)	68	10 (14,7)	0,60 [0,22; 1,64]	0,318
Gesamt					Interaktion:	0,038
geografische Region						
USA / Kanada	168	28 (16,7)	157	10 (6,4)	2,62 [1,31; 5,21]	0,006
Westeuropa	401	46 (11,5)	391	32 (8,2)	1,40 [0,91; 2,15]	0,123
Asien-Pazifik	51	10 (19,6)	49	1 (2,0)	9,61 [1,28; 72,27]	0,028
Lateinamerika	61	4 (6,6)	77	10 (13,0)	0,50 [0,17; 1,53]	0,228
sonstige ^a	59	6 (10,2)	46	5 (10,9)	0,94 [0,30; 2,87]	0,908
Gesamt					Interaktion:	0,010

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
geografische Region						
USA / Kanada	168	62 (36,9)	157	32 (20,4)	1,81 [1,25; 2,61]	0,002
Westeuropa	401	87 (21,7)	391	56 (14,3)	1,51 [1,12; 2,06]	0,008
Asien-Pazifik	51	20 (39,2)	49	2 (4,1)	9,61 [2,37; 38,95]	0,002
Lateinamerika	61	11 (18,0)	77	18 (23,4)	0,77 [0,39; 1,51]	0,448
sonstige ^a	59	10 (16,9)	46	3 (6,5)	2,60 [0,76; 8,90]	0,128
Gesamt					Interaktion:	0,002
Fieber (PT, UE)						
Alter						
< 65	683	72 (10,5)	652	29 (4,4)	2,37 [1,56; 3,60]	< 0,001
≥ 65	57	5 (8,8)	68	0 (0)	13,09 [0,74; 231,71] ^b	0,013 ^c
Gesamt					Interaktion:	0,045
Übelkeit (PT, UE)						
geografische Region						
USA / Kanada	168	94 (56,0)	157	36 (22,9)	2,44 [1,78; 3,35]	< 0,001
Westeuropa	401	165 (41,1)	391	43 (11,0)	3,74 [2,76; 5,08]	< 0,001
Asien-Pazifik	51	17 (33,3)	49	0 (0)	33,65 [2,08; 544,75] ^b	< 0,001 ^c
Lateinamerika	61	19 (31,1)	77	10 (13,0)	2,40 [1,21; 4,77]	0,013
sonstige ^a	59	13 (22,0)	46	5 (10,9)	2,03 [0,78; 5,28]	0,148
Gesamt					Interaktion:	0,005
a. keine Angaben welche Regionen diese Gruppe umfasst						
b. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und 95 %-KI (asymptotisch)						
c. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)

Globaler Gesundheitsstatus (Therapieende)

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich zum Therapieende eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter.

In der Altersgruppe < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Ein Zusatznutzen ist für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab.

Kognitive Funktion (Therapieende)

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich zum Therapieende eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal geografische Region.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich nur für die sonstigen Regionen. Dieser fällt zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus. In anderen Regionen, einschließlich Westeuropa, zeigt sich wie auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Daher wird die Aussage zum Zusatznutzen auf Grundlage der Gesamtpopulation abgeleitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter und mit dem Merkmal geografische Region. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal geografische Region.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich für die Regionen USA / Kanada, Westeuropa und Asien-Pazifik. Dieser fällt zum Nachteil von

Trastuzumab Emtansin aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Für die Gesamtpopulation liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Fieber (PT, UE)

Für den Endpunkt Fieber zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich sowohl für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre als auch für die Altersgruppe < 65 Jahre. Aufgrund der gleichen Effektrichtung in den Subgruppen und der hohen statistischen Unsicherheit in der Effektschätzung der Altersgruppe ≥ 65 erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

Übelkeit (PT, UE)

Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal geografische Region.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigt sich für die Regionen USA / Kanada, Westeuropa, Asien-Pazifik und Lateinamerika. Dieser fällt zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist insbesondere die Region Westeuropa von Bedeutung. Für die Gesamtpopulation liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Rezidive wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Das Wiederauftreten der Krebserkrankung kann lebensbedrohend sein, bzw. zeigt, dass der kurative Therapieansatz bei einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht erfolgreich war. Außerdem geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den kombinierten Endpunkt Rezidive ein.

Die Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Endpunkte angesehen. Es liegen keine Informationen zu absoluten Schwellenwerten der EORTC-Skalen vor, die auf einer Skala einen Übergang von nicht schwerer zu schwerer Ausprägung eines Symptoms oder Folgekomplikation markieren.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen zur Einschätzung der Endpunktkategorie keine geeigneten Daten vor. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Bei Endpunkten zu spezifischen UEs werden bevorzugt Ereignisse mit schweren bzw. schwerwiegenden Ausprägungen (CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. SUE) betrachtet. Alle übrigen Endpunkte zu spezifischen Nebenwirkungen mit statistisch signifikanten Effekten werden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,47; 1,05] p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	13,2 % vs. 22,5 % RR: 0,59 [0,47; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen		
Fatigue		
Therapieende	39,5 % vs. 32,6 % RR: 1,21 [1,03; 1,42] RR: 0,83 [0,70; 0,97] ^c p = 0,020	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
12-Monats-Follow-up	MW: 2,48 vs. 0,76 MD: 1,73 [-0,03; 3,48] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen		
Therapieende	16,7 % vs. 11,8 % RR: 1,42 [1,05; 1,91] RR: 0,70 [0,52; 0,95] ^c p = 0,022	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
12-Monats-Follow-up	MW: 1,94 vs. 1,18 MD: 0,75 [-0,06; 1,57] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz		
Therapieende	33,1 % vs. 27,2 % RR: 1,22 [1,01; 1,46] RR: 0,82 [0,68; 0,99] ^c p = 0,036	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
12-Monats-Follow-up	MW: 1,06 vs. -0,09 MD: 1,15 [-0,71; 3,01] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Dyspnoe Therapieende 12-Monats-Follow-up	20,8 % vs. 20,7 % RR: 1,00 [0,79; 1,27] p = 0,975 MW: 3,32 vs. 3,65 MD: -0,33 [-2,03; 1,37] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit Therapieende 12-Monats-Follow-up	26,2 % vs. 26,5 % RR: 0,99 [0,81; 1,21] p = 0,919 MW: 0,45 vs. 1,59 MD: -1,14 [-3,50; 1,22] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit Therapieende 12-Monats-Follow-up	18,9 % vs. 10,8 % RR: 1,75 [1,30; 2,36] RR: 0,57 [0,42; 0,77] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt MW: 1,93 vs. 0,08 MD: 1,85 [0,50; 3,20] p = k. A. Hedges' g: 0,15 [0,04; 0,26] ^e	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung Therapieende 12-Monats-Follow-up	29,8 % vs. 18,1 % RR: 1,65 [1,32; 2,05] RR: 0,61 [0,49; 0,76] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt MW: 5,54 vs. 2,89 MD: 2,65 [0,90; 4,39] p = k. A. Hedges' g: 0,17 [0,06; 0,28] ^e	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö		
Therapieende	7,5 % vs. 10,5 % RR: 0,72 [0,49; 1,05] p = 0,091	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
12-Monats-Follow-up	MW: -2,62 vs. -0,95 MD: -1,67 [-2,78; -0,55] p = k. A. Hedges' g: -0,17 [-0,28; -0,05] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		
Therapieende	27,0 % vs. 17,6 % RR: 1,53 [1,22; 1,93] RR: 0,65 [0,52; 0,82] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
12-Monats-Follow-up	MW: 3,39 vs. 1,21 MD: 2,18 [1,01; 3,35] p = k. A. Hedges' g: 0,21 [0,10; 0,32] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich		
Therapieende	18,5 % vs. 16,5 % RR: 1,12 [0,87; 1,46] p = 0,376	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
12-Monats-Follow-up	MW: -2,51 vs. -3,93 MD: 1,43 [0,01; 2,84] p = k. A. Hedges' g: 0,11 [0,00; 0,22] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich		
Therapieende	35,6 % vs. 28,1 % RR: 1,27 [1,06; 1,51] RR: 0,79 [0,66; 0,94] ^c p = 0,009	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
12-Monats-Follow-up	MW: -1,40 vs. -3,19 MD: 1,80 [0,10; 3,50] p = k. A. Hedges' g: 0,12 [0,01; 0,23] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Belastung durch Haarausfall Therapieende 12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Therapieende	MW: 1,66 vs. 2,55 MD: -0,89 [-2,17; 0,39] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
12-Monats-Follow-up	MW: 0,38 vs. 1,95 MD: -1,57 [-2,89; -0,24] p = k. A. Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,02] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-BR23 und EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen		
Globaler Gesundheitsstatus Therapieende Alter < 65	22,5 % vs. 22,3 % RR: 1,01 [0,80; 1,27] p = 0,954	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65	30,0 % vs. 7,8 % RR: 3,82 [1,33; 10,97] RR: 0,26 [0,09; 0,75] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
12-Monats-Follow-up	MW: 0,23 vs. 1,63 MD: -1,40 [-2,84; 0,04] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion Therapieende	22,5 % vs. 17,0 % RR: 1,32 [1,04; 1,69] RR: 0,76 [0,59; 0,96] ^c p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
12-Monats-Follow-up	MW: -0,31 vs. 1,32 MD: -1,64 [-2,84; -0,44] p = k. A. Hedges' g: -0,15 [-0,26; -0,04] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion Therapieende 12-Monats-Follow-up	26,4 % vs. 22,8 % RR: 1,16 [0,94; 1,43] p = 0,167 MW: 2,00 vs. 4,20 MD: -2,21 [-4,09; -0,33] p = k. A. Hedges' g: -0,13 [-0,24; -0,02]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion Therapieende 12-Monats-Follow-up	39,0 % vs. 37,0 % RR: 1,05 [0,90; 1,23] p = 0,513 MW: -1,27 vs. -2,07 MD: 0,80 [-0,99; 2,59] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion Therapieende 12-Monats-Follow-up	37,6 % vs. 35,5 % RR: 1,06 [0,90; 1,24] p = 0,471 MW: -5,67 vs. -5,10 MD: -0,57 [-2,36; 1,22] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion Therapieende 12-Monats-Follow-up	24,5 % vs. 19,1 % RR: 1,29 [1,02; 1,62] RR: 0,78 [0,62; 0,98] ^c p = 0,031 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt MW: 3,83 vs. 6,21 MD: -2,38 [-4,17; -0,59] p = k. A. Hedges' g: -0,15 [-0,26; -0,04]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Körperbild Therapieende 12-Monats-Follow-up	17,0 % vs. 19,9 % RR: 0,86 [0,67; 1,11] p = 0,237 MW: 5,97 vs. 3,60 MD: 2,38 [0,39; 4,36] p = k. A. Hedges' g: 0,13 [0,02; 0,24]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität Therapieende 12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten ^f MW: 3,57 vs. 3,95 MD: -0,38 [-2,32; 1,57] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex Therapieende 12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten ^f MW: 1,00 vs. 3,05 MD: -2,05 [-5,84; 1,74] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive Therapieende 12-Monats-Follow-up	19,9 % vs. 17,0 % RR: 1,16 [0,90; 1,50] p = 0,237 MW: 6,43 vs. 6,45 MD: -0,03 [-2,29; 2,24] p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	12,7 % vs. 8,1 % RR: 1,58 [1,16; 2,15] RR: 0,63 [0,47; 0,86] ^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	25,7 % vs. 15,4 % RR: 1,67 [1,35; 2,06] RR: 0,60 [0,49; 0,74] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko > 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	18,0 % vs. 2,1 % RR: 8,63 [5,11; 14,57] RR: 0,12 [0,07; 0,20] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	0,3 % vs. 1,0 % RR: 0,28 [0,06; 1,33] p = 0,088	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	5,7 % vs. 0,3 % RR: 20,43 [4,96; 84,09] RR: 0,05 [0,01; 0,20] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko > 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Ermüdung (PT, UE)	49,5 % vs. 33,8 % RR: 1,47 [1,29; 1,66] RR: 0,68 [0,60; 0,78] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (PT, UE)	10,4 % vs. 4,0 % RR: 2,58 [1,71; 3,91] RR: 0,39 [0,26; 0,58] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	2,8 % vs. 1,0 % RR: 2,92 [1,25; 6,82] RR: 0,34 [0,15; 0,80] ^c p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UE)	41,6 % vs. 13,1 % RR: 3,19 [2,59; 3,92] RR: 0,31 [0,26; 0,39] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UE)	17,0 % vs. 8,2 % RR: 2,08 [1,55; 2,78] RR: 0,48 [0,36; 0,65] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erbrechen (PT, UE)	14,6 % vs. 5,1 % RR: 2,84 [1,98; 4,07] RR: 0,35 [0,26; 0,51] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Mundtrockenheit (PT, UE)	13,5 % vs. 1,3 % RR: 10,81 [5,51; 21,22] RR: 0,09 [0,05; 0,18] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (PT, UE)	10,8 % vs. 3,8 % RR: 2,88 [1,89; 4,41] RR: 0,35 [0,23; 0,53] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Kopfschmerz (PT, UE)	28,4 % vs. 16,9 % RR: 1,67 [1,37; 2,04] RR: 0,60 [0,49; 0,73] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	1,4 % vs. 0 % RR: 20,43 [1,2; 348,05] RR: 0,05 [0,003; 0,83] ^c p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	5,0 % vs. 2,9 % RR: 1,71 [1,01; 2,9] RR: 0,58 [0,34; 0,99] ^c p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	44,5 % vs. 30,4 % RR: 1,46 [1,27; 1,68] RR: 0,68 [0,60; 0,79] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (SOC, UE)	18,0 % vs. 8,8 % RR: 2,05 [1,55; 2,72] RR: 0,49 [0,37; 0,65] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f. zu hoher bzw. unklarer Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire and Breast Cancer specific Module 23; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität ▪ Rezidive: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Appetitlosigkeit (Therapieende): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Verstopfung (Therapieende): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Therapieende): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ globaler Gesundheitsstatus (Therapieende) ▫ Alter ≥ 65 Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ körperliche Funktion (Therapieende): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ soziale Funktion (Therapieende): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich: ▫ Abbruch wegen UEs, ▫ Ermüdung (PT, UE), ▫ Fieber (PT, UE), ▫ Übelkeit (PT, UE), ▫ Obstipation (PT, UE), ▫ Erbrechen (PT, UE), ▫ Mundtrockenheit (PT, UE), ▫ Stomatitis (PT, UE), ▫ Kopfschmerz (PT, UE), ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE), ▫ Augenerkrankungen (SOC, UE)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt und mehrere negative Effekte für Trastuzumab Emtansin.

Der positive Effekt besteht aus einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt Rezidive. Dies wird gestützt durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu DFS, welche dieselbe Effektrichtung aufweisen.

Dem gegenüber stehen eine Vielzahl negativer Effekte der Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen mit erheblichen, beträchtlichen und geringen Ausmaßen. Für die Kategorien zu Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte sowohl für die Gesamtraten der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbrüchen wegen UE als auch für einzelne schwerwiegende / schwere und nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs. Ereignisse wie Obstipation bzw. Verstopfung sowie Übelkeit oder Erbrechen werden sowohl über die Symptomatik (EORTC QLQ-C30) als auch UEs abgebildet.

Alle beobachteten Nachteile liegen in der Behandlungsphase und sind vermutlich vorwiegend auf die Belastung durch die Therapie zurückzuführen. 12 Monate nach Therapieende zeigen sich in den herangezogenen stetigen Auswertungen zunächst keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Jedoch ist diese Nachbeobachtungsdauer zu kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet die Veränderungen der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, die aus der Progression der Erkrankung resultieren. So sind zum Zeitpunkt 12 Monate nach Therapieende (12-Monats-Follow-up) erst bei 27 (3,6 %) (Trastuzumab-Emtansin-Arm) bzw. 57 (7,7 %) (Trastuzumab-Arm) Patientinnen und Patienten Rezidivereignisse aufgetreten.

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

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

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der 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.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Der pU folgt der Festlegung vom G-BA und benennt die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA gibt zusätzlich den Hinweis, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten sollen und eine adjuvante Strahlentherapie als patientenindividuelle Maßnahme möglich sein soll. Zu diesem Hinweis äußert sich der pU nicht explizit in Modul 3 A, jedoch sind in der eingeschlossenen Studie KATHERINE sowohl endokrine Therapien bei positivem Hormonrezeptorstatus wie auch Strahlentherapie der Brust und der betroffenen Lymphknoten erlaubt.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im

Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder Lymphknoten aufweisen.

Die vom pU genannte Fragestellung und die angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken, die Internetseite des G-BA, sowie die Studienelektion. 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 ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt die Studie KATHERINE zum direkten Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab in seine Bewertung ein. Die Studie ist geeignet die vorliegende Fragestellung zu beantworten und wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie KATHERINE ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Studiendesign

Weiterführung der Anti-HER2-Therapie bei Abbruch der Studienmedikation im Interventionsarm

Der pU beschreibt, dass Patientinnen und Patienten aus dem Trastuzumab-Emtansin-Arm nach Abbruch der Studienmedikation mit Trastuzumab weiterbehandelt werden konnten, sofern der Abbruch nicht auf die Trastuzumabkomponente zurückzuführen ist. So sollte es diesen Patientinnen und Patienten ermöglicht werden, eine adjuvante Anti-HER2-Therapie über insgesamt 14 Zyklen durchzuführen und so 1 Jahr eine Anti-HER2-Therapie zu erhalten. Dies betraf allerdings insgesamt nur wenige Patientinnen und Patienten (71 bzw. ca. 10 % der Patientinnen und Patienten des Trastuzumab-Emtansin-Arms) und bleibt ohne Konsequenz für die Bewertung.

Patientenpopulation

Allgemeinzustand

Die Einschlusskriterien der Studie KATHERINE erlauben nur den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0 und 1). Der pU zitiert hierzu eine von ihm in Auftrag gegebene Patientendokumentation [16], in welcher Daten zu 1532 neoadjuvant behandelten Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium erhoben wurden. Hier zeigte sich, dass 96 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufzeigten. Generell ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium von keinen größeren Einschränkungen bezüglich ihres Allgemeinzustands betroffen sind. Somit bleibt dieses Einschlusskriterium ohne weitere Konsequenz für die Bewertung.

Neoadjuvante Vorbehandlung

In den Einschlusskriterien der Studie KATHERINE werden die erlaubten neoadjuvanten Vorbehandlungen beschrieben. Unter anderem konnten Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, welche eine dosisescalierende und dosisdichte neoadjuvante Behandlung mit Paclitaxel über 6 Wochen erhielten (225 mg/m² Körperoberfläche [KOF] alle 2 Wochen). Eine solche Behandlung entspricht jedoch nicht der Zulassung von Paclitaxel [17]. Des Weiteren wurden in den Einschlusskriterien für anthrazyklinhaltige Chemotherapien

Grenzwerte für kumulative Dosen angegeben (für Epirubicin und liposomales Doxorubicinhydrochlorid: 480 mg/m² KOF; für Doxorubicin und weitere Anthrazykline: 240 mg/m² KOF). Trastuzumab darf jedoch laut Fachinformation nur in Kombination mit niedrigdosierten Anthrazyklinen verabreicht werden. Hierzu werden maximale kumulative Dosen von 360 mg/m² KOF für Epirubicin und 180 mg/m² KOF für Doxorubicin genannt [11]. Diese Abweichungen in der Vorbehandlung bleiben jedoch ohne Konsequenz für die Bewertung.

Tumorstadium bei Erstdiagnose

Trastuzumab ist für eine neoadjuvante Therapie nur zugelassen bei lokal fortgeschrittenen (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder bei Tumoren > 2 cm [11]. In der Studie KATHERINE wurden Patientinnen und Patienten ab einem Tumorstadium von T1c zur Erstdiagnose eingeschlossen. T1c-Tumore haben eine Größe von 1 cm bis 2 cm [18]. Da nur 12,1 % Patientinnen und Patienten einen Tumor des Stadiums T1c zum Zeitpunkt der Diagnose aufweisen, bleibt dies ohne Relevanz für die Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KATHERINE auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an.

Hierzu beschreibt er, dass Brustkrebs eine Erkrankung ist die hauptsächlich Frauen betrifft und der Anteil von Männern bei Neudiagnosen bei 1 % liege. Aufgrund dieser Eigenschaft entspräche der Anteil an Frauen in der Studie KATHERINE (99 %) der Versorgungsrealität in Deutschland. Des Weiteren sieht der pU eine Übertragbarkeit durch ein vergleichbares Alter von Patientinnen und Patienten der Studie KATHERINE und den in Deutschland neoadjuvant vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs. Auch sei die Verteilung des Menopausenstatus altersgemäß.

Weiter beschreibt der pU, dass die Patientinnen und Patienten der Studie KATHERINE hauptsächlich aus Europa und Nordamerika stammen, ca. 73 % weiß seien und insgesamt 292 Patientinnen und Patienten in deutschen Zentren rekrutiert wurden. Es seien mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Westeuropa. So ließe sich die Studie KATHERINE sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Des Weiteren argumentiert der pU, dass die Patientenpopulation der Studie KATHERINE hinsichtlich ihres Allgemeinzustands und des Hormonrezeptorstatus den in Deutschland betroffenen Patientinnen und Patienten bzw. dem deutschen Versorgungsalltag gleicht. So wurden in die Studie KATHERINE nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Daten von 1532 dokumentierten neoadjuvant behandelten Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs aus Deutschland zeigen, dass diese ebenfalls mehrheitlich (96 %) einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwiesen [16]. Auch zeigten 72 % der Patientinnen und Patienten der Studie KATHERINE einen positiven Hormonrezeptorstatus. Dieser Anteil liege etwas höher als in der Versorgungsrealität der neoadjuvant behandelten HER2-positiven Patientinnen und Patienten [19]. Dies sei jedoch dadurch erklärbar, dass Patientinnen und

Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus häufiger eine invasive Resterkrankung aufweisen als Patientinnen und Patienten mit negativem Hormonrezeptorstatus.

Zusätzlich argumentiert der pU, dass die Verteilung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose mit mehrheitlich Stadium T2, und die Verteilung nach neoadjuvanter Therapie mit mehrheitlich Tumoren im Stadium T0 bzw. T1, der Versorgungsrealität im neoadjuvanten bzw. adjuvanten Setting entspreche [20]. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie KATHERINE, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhielten (77 %) spiegele sehr gut den Anteil der anthrazyklinhaltigen Chemotherapieregimen im klinischen Alltag in Deutschland (76 %) wieder [19].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er folgt dabei den vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie KATHERINE als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D VAS) werden aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (> 10 %) sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch verzerrt eingestuft. Dies stimmt mit der Bewertung des pU überein.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch. Diese Einschätzung ist sachgerecht mit Ausnahme der Ergebnisse zu SUEs und zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

sowie der weiteren schweren / schwerwiegenden spezifischen UEs. Diese werden abweichend von der Bewertung des pU als niedrig verzerrt eingestuft.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU präsentiert zur Auswertung dichotomer Endpunkte in der Studie KATHERINE die Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio und Risikodifferenz. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert der pU auf dem RR. Die genannten Effektmaße wurden modellbasiert berechnet.

Für die Analyse von Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-5D VAS) zieht der pU Responderanalysen heran und legt zusätzlich Ergebnisse zu Auswertungen gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für den Zeitpunkt Therapieende Responderanalysen herangezogen. Da der Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten in den Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up zu hoch war, wird für diesen Zeitpunkt auf die MMRM-Analysen zurückgegriffen. Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden ergänzend zu den Auswertungen des pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf dem MMRM unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 herangezogen. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten Mittelwertdifferenz und dem zugehörigen Konfidenzintervall (KI) bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren.

Für Ereigniszeitanalysen verwendet der pU Cox-Regressionsmodelle sowie Kaplan-Meier-Analysen. Der pU verwendet als Effektmaß das Hazard Ratio sowie p-Werte aus dem Log-Rank-Test.

Das Vorgehen des pU zur Analyse der Daten ist sachgerecht.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte und zu Nebenwirkungen Sensitivitätsanalysen vor, in denen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf von der Therapie mit Trastuzumab Emtansin auf eine Behandlung mit Trastuzumab gewechselt haben (d. h. Wechsel vom Interventionsarm in den Kontrollarm) ausgeschlossen wurden. Diese Auswertungen sind im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung nicht relevant.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie KATHERINE ist der Endpunkt operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Morbidität

- Rezidive (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv): eingeschlossen
- DFS: ergänzend dargestellt

In die Auswertung der Rezidive gehen folgende Komponenten ein. DFS ist dabei definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten einer dieser Komponenten:

- ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv
- ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- duktales Carcinoma in situ (DCIS) (ipsilateral oder kontralateral)
- Tod jedweder Ursache

Aus Sicht des pU stellt das Auftreten eines Rezidivs bzw. DFS in der vorliegenden Indikation einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Bezüglich der Patientenrelevanz argumentiert der pU, dass jedes Rezidivereignis schwerwiegend sei und bedeute, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Diese Einschätzung des pU wird geteilt und der Endpunkt Rezidive, sowie die eingehenden Komponenten werden als patientenrelevant angesehen. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden. Für die individuelle Patientin bzw. individuellen Patient bleibt aber unklar, ob die Therapie zu einer Heilung der Erkrankung geführt hat. In dieser Patientengruppe stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis

dar. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU DFS, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des Rezidivs, heran. Er begründet dies damit, dass der G-BA bereits DFS als patientenrelevanten Endpunkt bei der Bewertung von Pertuzumab [21] akzeptiert hat und grundsätzlich Standardendpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien mittels Ereigniszeitanalysen auszuwerten seien und nicht mittels Raten [22,23]. Der pU argumentiert, dass nicht nur die Feststellung eines Rezidivs, sondern auch die Zeit, nach dem ein Rezidiv auftritt, relevant sind. Er verweist darauf, dass bei einem früheren Rezidiv auch das Risiko steigt an Brustkrebs zu versterben [24] bzw. es zu einem schnelleren Übergang in das metastasierte Stadium und zu einem früheren Tod kommen kann [25,26]. Eine verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivereignisses bedeute für die Patientin oder den Patienten somit eine höhere Chance, ihr oder sein Leben langfristig ohne schwerwiegende Beeinträchtigung durch die Krebserkrankungen führen zu können.

In der vorliegenden Bewertung wird abweichend vom Vorgehen des pU der Endpunkt Rezidive (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv) eingeschlossen. Bei Betrachtung des DFS ist es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs für den Krankheitsverlauf hat. Daher wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und dem damit verbundenen Scheitern des kurativen Therapieansatzes als primär relevant betrachtet und für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Analyse zu DFS, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, wird zusätzlich ergänzend dargestellt.

Ebenfalls beschreibt der pU DFS als valides Surrogat für das Gesamtüberleben. Auf Basis der vorgelegten Validierungsstudie lässt sich im vorliegenden Fall jedoch kein Effekt auf das Gesamtüberleben ableiten (siehe Abschnitt 2.6.9.4).

Ergänzend legt der pU Ereigniszeitanalysen und Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu 2 weiteren Operationalisierungen des DFS vor: iDFS und iDFS (inklusive sekundäres Primärkarzinom [kein Brustkrebs]). iDFS ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines iDFS-Ereignisses. Die 1. Operationalisierung umfasst dieselben Komponenten wie das DFS ausgenommen den sekundären Primärkarzinomen und DCIS. Für die 2. Operationalisierung werden neben den Komponenten der 1. Operationalisierung auch sekundäre Primärkarzinome berücksichtigt. Zusätzlich legt der pU Ereigniszeitanalysen und Anteile der Patientinnen und Patienten zu einer weiteren Operationalisierung von DFS vor. Diese umfasst dieselben Komponenten wie das DFS, jedoch geht die Komponente Tod nicht in die Auswertung der Ereignisse ein. Die Patientenrelevanz begründet der pU analog zum DFS. Alle Komponenten des iDFS bzw. DFS ohne die Komponente Tod sind jeweils patientenrelevant und gehen als Teil des Endpunkts Rezidive in die Bewertung ein. Zur Relevanz der vorgelegten Ereigniszeitanalysen siehe die Kommentierung des Endpunkts DFS.

- DRFI sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv: nicht eingeschlossen, aber als Komponente des Endpunkts Rezidive berücksichtigt

Neben DFS zieht der pU auch das DRFI zur Ableitung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin heran. Ergänzend legt der pU im Modul 4 A Anteile der Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

DRFI ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs. Ähnlich wie für den Endpunkt DFS argumentiert der pU, dass das Auftreten von Fernmetastasen einen unumkehrbaren Übergang in das palliative Therapiesetting bedeutet. Weitere Therapien könnten zwar das Fortschreiten der Erkrankung verzögern. Diese Therapien seien jedoch nicht nur stark belastend für die Patientinnen und Patienten, eine Heilung sei hierbei ebenfalls nicht mehr erzielbar [18]. Das stelle für Patientinnen und Patienten und das soziale Umfeld eine erhebliche psychische Belastung dar. Gerade Patientinnen und Patienten mit einer invasiven Resterkrankung haben ein erhöhtes Risiko ein Fernrezidiv zu erleiden [27-29].

Die Komponente Fernrezidiv ist patientenrelevant und geht bereits als Teil des Endpunkts Rezidive in die Bewertung ein, sofern sie das erste Rezidivereignis darstellt. Daher wird dieser Endpunkt nicht zusätzlich herangezogen. Zur Relevanz der vorgelegten Ereigniszeitanalyse siehe die Kommentierung des Endpunkts DFS.

- Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen): eingeschlossen

Die Symptomatik wurde in der Studie KATHERINE mittels des Instruments EORTC QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten [30]. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung. Zudem werden finanzielle Schwierigkeiten mit einem Item erhoben. Das Modul BR23 wurde speziell für die Erfassung brustkrebsspezifischer Aspekte entwickelt [31]. Es umfasst die Symptomskalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine höhere Belastung durch Symptome [32]. Die einzelnen Komponenten der Fragebogen werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Subskala „Finanzielle

Schwierigkeiten“ betrachtet der pU nicht als patientenrelevant und zieht diese daher nicht zur Nutzenbewertung heran. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Der pU stellt in Modul 4 A die Anteile der jeweiligen Responder zu Therapieende und zum 12-Monats-Follow-up dar. Hierbei definiert der pU eine minimale klinisch relevante Verschlechterung als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (Minimal important Difference [MID]) gegenüber dem Ausgangswert für die Symptomskalen. In Anhang 4 G finden sich zudem Mittelwertdifferenzen zu denselben Auswertungszeitpunkten.

In der vorliegenden kurativen Therapiesituation kann nicht von einer progredienten Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausgegangen werden. Die beobachteten Symptome können in dieser Therapiesituation auf Folgen der Operation und Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie zurückzuführen sein. Daher ist es sinnvoll, nicht ausschließlich die Ergebnisse zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zu betrachten, vielmehr sollten die Therapiephase und die Follow-up-Phase getrennt betrachtet werden, um so den Verlauf von Symptomen und Lebensqualität über die gesamte Studiendauer abbilden zu können. Es ist davon auszugehen, dass eine Verschlechterung durch eine Krankheitsprogression bis 12 Monate nach Therapieende noch nicht im relevanten Ausmaß auftritt, da 12 Monate nach Therapieende Rezidive nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten beobachtet wurden. Daher ist eine längere Nachbeobachtung notwendig um eine Verschlechterung aufgrund der Krankheitsprogression abzubilden.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up sind aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die nicht in die Analyse eingegangen sind (> 30 %), nicht verwertbar. Daher werden zum 12-Monats-Follow-up die Mittelwertdifferenzen für die Nutzenbewertung herangezogen, während zum Therapieende die Responderanalysen herangezogen werden. Durch die Betrachtung verschiedener Auswertungsarten ist die Einschätzung, inwiefern Unterschiede in den Effekten zwischen Therapieende und dem 12-Monats-Follow-up vorliegen, erschwert.

Für die Analyse der Symptomskala Belastung durch Haarausfall des EORTC QLQ-BR23 gehen deutlich weniger als die randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Die Frage zur Belastung durch Haarausfall soll nur von Patientinnen und Patienten mit Haarausfall beantwortet werden. Es ist jedoch nicht bekannt, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft. Diese Daten sind insgesamt nicht verwertbar.

- Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KATHERINE über die VAS des EQ-5D erhoben. Hierfür ordnen Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand [33].

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für diesen Endpunkt sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor. Er verwendet für die Responderanalysen eine MID von ≥ 10 Punkten. Um die Validität dieser MIDs für die Responderanalyse zu zeigen, bezieht sich der pU auf die Arbeit Pickard 2007 [34]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (siehe hierzu auch die Nutzenbewertung A18-33 [35]).

Die Responderanalysen des pU werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse sind ergänzend in Anhang D dargestellt). Geeignet sind jedoch Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der EQ-5D VAS. Der pU legt hierzu eine MMRM-Analyse vor. Diese wird in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionskalen): eingeschlossen

Wie unter Symptomatik beschrieben, erheben die Instrumente EORTC QLQ-C30 und -BR23 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 enthält eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), das brustkrebspezifische Modul BR23 4 Funktionskalen (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive).

Der pU stellt in Modul 4 A die Anteile der jeweiligen Responder zu Therapieende und zum 12-Monats-Follow-up dar. Hierbei definiert der pU eine klinisch relevante Verschlechterung als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. In Anhang 4 G finden sich zudem Mittelwertdifferenzen zu denselben Zeitpunkten. Wie bereits unter Symptomatik beschrieben, sind die Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up aufgrund nicht hinreichender Rücklaufquoten nicht verwertbar. Analog zur Symptomatik werden deswegen nur die Responderanalysen zum Therapieende eingeschlossen und zum 12-Monats-Follow-up Mittelwertdifferenzen dargestellt.

Für die Analyse der Funktionsskala sexuelle Aktivität des EORTC QLQ-BR23 geht ein zu hoher Anteil relevanter Patientinnen und Patienten nicht in die Responderanalysen zum Therapieende ein. Für die Analyse der Funktionsskala Freude an Sex gehen deutlich weniger als die randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Die Frage zu Freude an Sex wurde nur von Patientinnen und Patienten beantwortet, welche auch die Frage nach der sexuellen Aktivität positiv beantwortet haben. Es ist jedoch nicht bekannt, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutraf. Daher sind für beide Items die Responderanalysen zum Therapieende nicht verwertbar. Für das 12-Monats-Follow-up werden, wie für die anderen Skalen, die Daten aus den MMRM-Analysen herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- Gesamtrate UEs (CTCAE Grad 1), UEs (CTCAE Grad 2), UEs (CTCAE Grad 1 und 2), UEs (CTCAE Grad 3), UEs (CTCAE Grad 4), UEs (CTCAE Grad 5): nicht eingeschlossen

Die Gesamtraten von UEs der CTCAE-Grade 1 und 2 bzw. kombiniert CTCAE-Grad 1 und 2 werden nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil hierbei auch Ereignisse abgebildet sind die nicht patientenrelevant sind. Die UEs mit CTCAE-Graden 3, 4, oder 5 gehen in die Bewertung über die Gesamtrate der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein, sofern sie das erste Ereignis darstellen.

- Gesamtrate SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

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

Der pU wertet mehrere unterschiedlich operationalisierte UE-Endpunkte aus. Diese umfassen: Thrombozytopenie, Blutungen, periphere Neuropathie, pulmonale Toxizität / Pneumonitis, Hepatoxizität, kardiale Toxizität und infusionsbedingte Reaktionen / Hypersensitivität. Diese Endpunkte sind teilweise als Standardised MedDRA-Queries (SMQ), teils als vom pU selbst definierte UE-Gruppen (Adverse Event Group Terms [AEGT]) oder Kombinationen aus beidem operationalisiert. Sowohl SMQs als auch die AEGTs waren in der Studienplanung nicht prädefiniert und sind über die oben beschriebene Methodik zur Auswahl spezifischer UEs nicht als relevante Operationalisierung von UEs ausgewählt worden.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.2, 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstestes von kleiner 0,05 aus. Der pU berechnet den Test auf Interaktion durch Hinzufügen eines Interaktionsterms (Behandlung × Subgruppenfaktor) im entsprechenden Regressionsmodell. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Bei der Bewertung von Subgruppenergebnissen fordert der pU neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests die Erfüllung weiterer Kriterien. Zum einen prüft er die Konsistenz der signifikanten Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg sowie die Effektrichtung in den einzelnen Subgruppen. Der pU begründet dies mit der großen Anzahl durchgeführter Interaktionstests und zieht basierend auf kombinatorischen Überlegungen signifikante Subgruppenergebnisse nur dann als relevant heran, wenn die beobachtete Anzahl der signifikanten Interaktionstests kleiner, gleich oder nur minimal größer ist als die theoretisch rein zufällig zu erwartende Anzahl. Andernfalls stuft der pU signifikante Interaktionstests als Zufallsbefunde ein. Darüber hinaus fordert der pU für den Einbezug signifikanter Subgruppenergebnisse das Vorliegen einer medizinisch-biologischen Rationale, schränkt aber selber ein, dass nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklärbar sei.

Die kombinatorischen Überlegungen des pU beinhalten für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte, Operationalisierungen, Zeitpunkte und Effektmodifikatoren. Zudem basieren sie auf der unrealistischen Annahme der Unabhängigkeit der Endpunkte. Diesem Vorgehen wird daher nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden gemäß den Methoden des Instituts signifikante Interaktionen relevanter Effektmodifikatoren grundsätzlich herangezogen und in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse bewertet.

Subgruppenmerkmale

Der pU zieht mehrere a priori sowie post hoc definierte Subgruppenmerkmale heran, welche jedoch nicht für alle Endpunkte verfügbar sind. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- geografische Region (USA/Kanada vs. Westeuropa vs. Asien-Pazifik vs. Lateinamerika vs. sonstige)
- Hormonrezeptorstatus (ER-positiv und / oder PgR-positiv vs. ER-negativ und PgR-negativ / unbekannt)
- pathologischer Lymphknotenstatus nach präoperativer Therapie (positiv vs. negativ / unbekannt)

Das Merkmal Geschlecht hat der pU nicht untersucht, da in der Studie KATHERINE insgesamt nur 5 männliche Patienten eingeschlossen wurden. Dies ist sachgerecht.

Insgesamt fehlen jedoch im eingereichten Dossier des pU zahlreiche Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 2.4.4). Dies ist nicht sachgerecht. Vielmehr sind für eine Bewertung des Zusatznutzens Subgruppenanalysen für alle herangezogenen Endpunkte bzw. relevante Operationalisierungen notwendig.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU überprüft die Belastbarkeit der Studie KATHERINE anhand der Aspekte des Dokuments „Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Points to consider on application with: 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study“ [36]. Hierzu bewertet er für die Studie KATHERINE die interne und externe Validität, die statistische Signifikanz, die klinische Relevanz, die Datenqualität, die interne Konsistenz, die Effekte der Studienzentren und die Hypothesen-Plausibilität. Der pU zitiert zu dem Aspekt der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte von DFS, Gesamtüberleben und DRFI mehrere Publikationen, in denen Effekte anderer Therapieprinzipien wie adjuvante Chemotherapie oder Hormontherapie [37-40] berichtet werden. Für die Aspekte Datenqualität, interne Konsistenz, Effekte der Studienzentren und Hypothesen-Plausibilität argumentiert der pU, dass sie die Ergebnissicherheit der Studie KATHARINA nicht beeinträchtigen.

Insgesamt sieht der pU für die Studie KATHERINE die Anforderungen der CPMP-Guidance Points to Consider für die Einreichung einer pivotalen Studie als erfüllt an und stuft die Ergebnissicherheit als Beleg ein.

Abweichend von der Einschätzung des pU können auf Grundlage der Methodik des IQWiG für die vorliegende Studie KATHERINE höchstens Hinweise beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden [15]. Die Patientenrelevanz des Endpunkts DFS ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 und dessen Surrogateigenschaften in Abschnitt 2.6.9.4 kommentiert.

2.6.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin ab.

Der pU begründet seine Einschätzung mit einem Vorteil von Trastuzumab Emtansin für den Endpunkt DFS, welcher sich nach Einschätzung des pU auch auf das Gesamtüberleben übertragen lässt.

Der pU berücksichtigt nicht die Nachteile von Trastuzumab Emtansin bei Endpunkten zur Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Nachteile der Symptomatik sieht der pU nicht als relevant an, weil sich die Unterschiede der klinischen Symptome nur zum Therapieende und nicht zum 12-Monats-Follow-up zeigen und sieht so keine dauerhaften Effekte im Sinne einer chronischen Verschlechterung durch die Gabe von Trastuzumab Emtansin. Für die Nachteile zu den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sieht der pU es als Erfolg an, dass sich keine dauerhaften Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Des Weiteren argumentiert der pU, dass Nachteile bei UEs und SUEs überwiegend reversibel waren und aufgrund der außerordentlichen Wirksamkeit das generelle Verträglichkeitsprofil von Trastuzumab Emtansin verantwortbar sei.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte sowie für die abgeleitete Aussagesicherheit.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen. Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin eingesetzt.

2.6.9.2 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 Trastuzumab Emtansin herangezogen.

2.6.9.3 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.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU zieht in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt DFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben heran und leitet daraus einen Vorteil von Trastuzumab Emtansin für das Gesamtüberleben im Vergleich zu Trastuzumab ab. Er beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht auf Grundlage von DFS Aussagen zum Gesamtüberleben abgeleitet werden können.

Der pU gibt hierzu an, dass bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium eine belastbare Aussage zum Gesamtüberleben aufgrund der heute erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langer Zeit möglich sei. Dies erfordere lange Nachbeobachtungszeiten, um mit einer ausreichend großen Anzahl von Ereignissen eine Aussage zum Gesamtüberleben treffen zu können. Da das Auftreten von Rezidiven nach einer adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium Ausdruck für Morbidität und darüber hinaus für das Scheitern der kurativen Therapie sei, gelte das krankheitsfreie Überleben sowohl als eigenständiger Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für das Gesamtüberleben.

Die Validität des DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben begründet der pU mit Ergebnissen seiner Validierungsstudie, zu der er verschiedene Dokumente vorlegt, darunter auch die Publikation Saad 2019 [14,41,42]. Diese Publikation basiert auf einem Arbeitspapier, welches der pU bereits als Validierungsstudie im Rahmen der Dossierbewertung zu Pertuzumab (Auftrag A18-41 [43]) in der Indikation von HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium vorgelegt hat.

Für die vorliegende Bewertung ergänzt der pU die in Saad 2019 herangezogene Datenlage durch Ergebnisse von 4 Studien, die für die Erstellung der Publikation noch nicht oder nicht vollständig vorlagen. Diese Studien wurden jedoch bereits in Saad 2019 als relevante Studien identifiziert und eingeschlossen. Des Weiteren zieht der pU Daten aus einer weiteren RCT - der Studie NOAH - heran, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudie auf Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die eine Resterkrankung aufweisen, zu zeigen [44,45].

Die vom pU berücksichtigte Validierungsstudie ist in der vorliegenden Situation nicht geeignet, die Validität von DFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben zu zeigen. Im Folgenden werden die Validierungsstudie, das Vorgehen des pU und die Gründe, warum die vorgelegte Validierungsstudie nicht geeignet ist, näher beschrieben.

Beschreibung der Validierungsstudie

Einschlusskriterien der Validierungsstudie

Patientenpopulation

Ziel der Validierungsstudie war die Untersuchung der Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben in der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-

positivem Brustkrebs im Frühstadium. In die Validierungsstudie wurden dementsprechend RCTs mit Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die an HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium erkrankt sind und im Anschluss an eine Operation eine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Intervention

In den Studien musste in wenigstens 1 Studienarm eine Anti-HER2-Therapie über die Dauer von 12 Monaten verabreicht werden. Es sollten zudem RCTs eingeschlossen werden, die neben einer adjuvanten Therapie auch eine neoadjuvante Therapie umfassten, sofern eine Randomisierung nach der Operation erfolgte. Studien, in denen die Patientinnen und Patienten ausschließlich eine neoadjuvante Therapie erhielten, waren ausgeschlossen.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie waren folgende Möglichkeiten definiert:

- eine alleinige Chemotherapie oder
- eine Anti-HER2-Therapie mit geringerer Dosierung oder kürzerer Anwendungsdauer als im Interventionsarm oder
- eine Beobachtung ohne weitere Therapie.

Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung des pU entspricht der aus der Publikation Saad 2019.

Studienpool der Validierungsstudie

In Saad 2019 wurden Ergebnisse von folgenden 8 RCTs eingeschlossen: ALTTO, BCIRG 006, E2198, HERA, HORG, NCCTG N9831, NSABP B-31, PACS 04 [46-53].

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt der pU die Ergebnisse aus Saad 2019 durch Ergebnisse von 4 weiteren Studien, die bereits im Rahmen der ursprünglichen Recherche für die Validierungsstudie identifiziert wurden: PHARE, SHORT-HER, SOLD, PERSEPHONE [54-57]. Insgesamt umfasst der Studienpool der im Dossier vorgelegten Validierungsstudie 12 RCTs.

Beschreibung der eingeschlossenen Studien

In allen Studien bestand das Therapieregime der Interventionsarme aus Chemotherapie und 12 Monaten Trastuzumab, entweder parallel oder sequenziell verabreicht. In einem Fall wurde auch eine Kombination aus Chemotherapie, Trastuzumab und Lapatinib als Intervention herangezogen (Studie ALTTO). Im Vergleichsarm von insgesamt 7 der 12 Studien wurde eine kürzer verabreichte Trastuzumabtherapie oder eine andere Anti-HER2-Therapie gegeben:

- ALTTO: Chemotherapie + Lapatinib über 12 Monate [50]
- ALTTO: Trastuzumab über 12 Wochen gefolgt von Lapatinib über 34 Wochen, jeweils in Kombination mit Chemotherapie [50]
- E2198: Paclitaxel + Trastuzumab über 12 Wochen gefolgt von einer weiteren Chemotherapie [52]
- HORG: Chemotherapie + Trastuzumab über 6 Monate [48]
- SOLD: Chemotherapie + Trastuzumab über 9 Wochen [56]
- PHARE, PERSEPHONE: parallele oder sequenzielle Chemotherapie + Trastuzumab über 6 Monate [54,57]
- SHORT-HER: Chemotherapie + Trastuzumab über 9 Wochen [55]

Bei den anderen Vergleichen diente eine alleinige Chemotherapie als Komparator, entweder nach Randomisierung (BCIRG 006, NCCTG N9831, NSABP-31 [46,51]) oder vor Randomisierung verabreicht, sodass in der Vergleichsgruppe parallel zur Trastuzumabbehandlung im Interventionsarm keine aktive Behandlung, sondern lediglich Beobachtung erfolgte (PACS 04, HERA [49,53]).

Statistische Methodik

In der Publikation Saad 2019 wurden anhand von bis Juni 2017 verfügbaren Daten Korrelationen für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS auf individueller Ebene und auf Studienebene (d. h. Korrelation der Behandlungseffekte) berechnet, wobei für Letztere hauptsächlich gewichtete Regressionsmodelle eingesetzt wurden. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch Kreuzvalidierung untersucht. Außerdem wurde der Zusammenhang auch für verschiedene Subgruppen ermittelt. In allen Fällen wurde neben der geschätzten Korrelation auch der Surrogate Threshold Effect (STE) berechnet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung aktualisiert der pU die Daten aus Saad 2019 anhand von Daten zum DFS und zum Gesamtüberleben auf Studienebene, die bis Dezember 2019 in den ursprünglich für die Publikation identifizierten Studien verfügbar waren. Abweichend zu Saad 2019 führt der pU in der vorliegenden aktualisierten Auswertung für die Ergänzung des Modells keine Sensitivitätsanalysen durch. Solche Analysen sind jedoch grundsätzlich notwendig, um die Robustheit eines Zusammenhangs zu bestätigen.

Bewertung der Surrogatvalidierung

Surrogatvalidierung ist nicht geeignet für die vorliegende Fragestellung

Studienpool der Validierungsstudie ist unvollständig bzw. ist seine Eignung fraglich

Die gewählten Einschlusskriterien der Validierungsstudie sind für eine Surrogatvalidierung in der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. In der vorliegenden Fragestellung wird ein Vergleich von Anti-HER2-Therapien mit hinreichender Therapiedauer und -dosis untersucht. Die Definition der Vergleichstherapie in den Einschlusskriterien der Validierungsstudie

erlaubte jedoch ausschließlich eine Therapie mit verkürzter Dauer oder geringerer Dosierung. Ob eine derartige Therapie geeignet ist, die vorliegende Fragestellung abzubilden, lässt sich mit vorliegenden Daten nicht bewerten. Dagegen ist deutlich, dass durch die Definition der Einschlusskriterien der Validierungsstudie gerade Studien zum Vergleich von adäquaten Anti-HER2-Therapien systematisch ausgeschlossen werden, obwohl diese näher an der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung liegen. Beispielsweise wurden dadurch die Studien APHINITY und PUMCH-BREAST-AH in der Studienselktion der Validierungsstudie ausgeschlossen. In diesen Studien wurden jeweils Anti-HER2-Therapien in zugelassenen Dosierung und Therapiedauer in der adjuvanten Therapiesituation miteinander verglichen:

- APHINITY: Chemotherapie + Pertuzumab [52 Wochen] + Trastuzumab [52 Wochen] vs. Chemotherapie + Placebo + Trastuzumab [52 Wochen] [43]
- PUMCH-BREAST-AH: Chemotherapie + Trastuzumab [52 Wochen, sequenziell] vs. Chemotherapie + Trastuzumab [52 Wochen, parallel] [58]

Der durch die nicht geeigneten Einschlusskriterien bedingte systematische Ausschluss von relevanten Studien zeigt sich auch deutlich dadurch, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KATHERINE nicht den Einschlusskriterien der Validierungsstudie entspricht. Im Widerspruch dazu wird diese Studie jedoch in Saad 2019 in den Studienpool eingeschlossen. Dennoch berücksichtigt der pU die Studie KATHERINE nicht bei seiner Modellierung. Dieses Vorgehen ist insgesamt inkonsistent, eine Begründung dafür legt der pU nicht vor.

Für eine die vorliegende Fragestellung hinreichend abdeckende Surrogatvalidierung ist der Studienpool somit unvollständig. Inwiefern über die benannten Studien hinaus sogar noch weitere relevante Studien vorhanden sind, die zielgerichtete Anti-HER2-Therapien mit hinreichender Dauer und Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium vergleichen, lässt sich auf Grundlage der im Dossier vorliegenden Unterlagen nicht beurteilen.

Des Weiteren wurden in den Studienpool mehrere Studien eingeschlossen, bei denen im Vergleichsarm ausschließlich eine Behandlung mit Chemotherapie angeboten wurde oder gar ausschließlich eine Beobachtung stattfand. Es ist fraglich, ob diese Therapieansätze für die Beantwortung der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung hinreichend sind. Der pU macht hierzu keine Angaben und legt auch keine Sensitivitätsanalysen vor, die es ermöglichen könnten, einen Einfluss dieser Therapien in der Surrogatvalidierung abschätzen zu können.

Eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nicht der vorliegenden Fragestellung

Entsprechend der Zulassung von Trastuzumab Emtansin werden in der vorliegenden Bewertung Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium betrachtet, die zuvor mit einem neoadjuvanten Therapieansatz behandelt wurden und die am Ende dieser neoadjuvanten Behandlung eine Resterkrankung aufwiesen. In die Validierungsstudie wurden jedoch fast ausschließlich Studien mit Patientinnen und Patienten

eingeschlossen, die ausschließlich adjuvante Therapien erhielten (ca. 95 % der Patientinnen und Patienten). Die in der Studie KATHERINE untersuchte Therapiesituation ist in der Validierungsstudie somit nicht hinreichend abgebildet. Inwiefern der neoadjuvante und adjuvante Einsatz einer Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit Resterkrankung gleichwertig ist, ist unklar. Hinzu kommt, dass Patientinnen und Patienten, für die eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt, per Definition einen operablen Tumor aufweisen. In der Studie KATHERINE hatten hingegen ca. 25 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen nicht operablen Tumor. Für diese Patientengruppe ist vielmehr eine neoadjuvante Therapie vor der Operation erforderlich.

Um die Übertragbarkeit der Aussagen der Surrogatvalidierung, in die ausschließlich adjuvant behandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, auf neoadjuvant behandelte Patientinnen und Patienten mit Resterkrankung zu zeigen, zieht der pU Daten für ausgewählte Patientinnen und Patienten aus der RCT NOAH heran [44,45]. In die Studie NOAH wurden Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder inflammatorischem Brustkrebs eingeschlossen. Von den insgesamt 334 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen 235 Patientinnen und Patienten (70 %) einen HER2-positivem Tumor auf. Die Patientinnen und Patienten der Studie erhielten im Interventionsarm eine neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab + Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Therapie mit Trastuzumab und im Vergleichsarmausschließlich eine neoadjuvante Chemotherapie, sodass in der adjuvanten Phase keine aktive Behandlung stattfand. Neben dem Gesamtüberleben und dem ereignisfreien Überleben wurde unter anderem der Resterkrankungsstatus als Endpunkt erhoben.

Für die Dossierbewertung zieht der pU aus der Studie NOAH ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Resterkrankung heran, wobei dieses Merkmal erst nach der Randomisierung festgestellt wurde und potenziell von der eingesetzten Behandlung abhängen kann. Durch dieses Vorgehen kommt es zur Aufhebung der Randomisierung, sodass die Ergebnisse nicht mehr interpretierbar sind. Aus den Unterlagen des pU geht zudem nicht hervor, ob der pU sich bei seiner Betrachtung auf Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs bezieht.

Aus den Angaben des pU ist zudem nicht ersichtlich, ob die Studie NOAH durch eine systematische Suche identifiziert wurde. Insgesamt ist das Vorgehen des pU bei der Studie NOAH nicht geeignet, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit Resterkrankung zu zeigen.

Informationsbeschaffung aus Saad 2019 ist nicht geeignet

Bibliografische Recherche

Die bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCTs für eine Surrogatvalidierung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Die bibliografische Recherche ist 2016 durchgeführt worden. Grundsätzlich wird für die Erstellung systematischer Übersichten empfohlen, eine Recherche heranzuziehen, die nicht länger als 12 Monate zurückliegt [59,60]. Darüber hinaus wurden die Suchstrategien nicht in ausreichender Sensitivität in den Datenbanken umgesetzt. Der pU hat jeweils nach Endpunkten gesucht und dies mit anderen Suchblöcken (Indikation, Intervention) durch eine AND-Verknüpfung verbunden, sodass ausschließlich Studien mit Angaben zu Endpunkten im Abstract gefunden werden konnten. Eine Untersuchung von Jin 2016 [61] weist jedoch darauf hin, dass Informationen zu Endpunkten in Abstracts nicht ausreichend berichtet werden. Darüber hinaus hat der pU in MEDLINE sowie Embase eine Update-Recherche durchgeführt und diese Suche mit einer tagesgenauen Limitierung im Feld „Publication Date“ ausgeführt. Da dieses Feld nicht immer tagesgenaue Angaben enthält, sondern beispielsweise auch nur den Monat und das Jahr der Veröffentlichung [62], werden solche Referenzen mit einer tagesgenauen Limitierung nach dem „Publication Date“ nicht erfasst. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, für die zeitliche Limitierung von Recherchen nicht das Publikationsdatum, sondern das Erfassungsdatum in der Datenbank zu verwenden [63].

Suche in Studienregistern

In den vom pU durchgeführten Studienregistersuchen zeigt sich folgender Mangel, der eine Vollständigkeit des Studienpools infrage stellt:

Entsprechend der Einschlusskriterien der Validierungsstudie Saad 2019 [14] wurden nur RCTs eingeschlossen, die im September 2016 ihre Rekrutierung abgeschlossen haben. Dieses Einschlusskriterium wurde nur für die Treffer der Studienregistersuche angewendet und hat zur Folge, dass alle RCTs mit einer später abgeschlossenen Rekrutierung ausgeschlossen werden. Solche Studien könnten seitdem bereits Ergebnisse veröffentlicht haben.

Zusammenfassung

Durch die vorliegenden Mängel, die in den jeweiligen Recherchen identifiziert wurden, ist die Vollständigkeit des Studienpools aus Saad 2019 nicht sichergestellt. Auf die Prüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet, da die Informationsbeschaffung aus Saad 2019 aufgrund der Einschlusskriterien insgesamt nicht geeignet ist um relevante Studien in der für die Nutzenbewertung vorliegenden Fragestellung zu identifizieren.

Zusammenfassung zur Relevanz der Surrogatvalidierung

Insbesondere aufgrund der nicht geeigneten Einschlusskriterien und des darauf beruhenden nicht vollständigen Studienpools ist die vom pU vorgelegte Surrogatvalidierung nicht geeignet, Aussagen zu Validität des DFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben abzuleiten. Aus diesem Grund wird sie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [10]. Demnach ist Trastuzumab Emtansin als Einzelsubstanz indiziert zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen.

Der pU spezifiziert zur Charakterisierung der Zielpopulation, dass sie Erwachsene mit HER2-positivem Brustkrebs in den Stadien T2, T3 und T4 gemäß der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation [64] ohne Fernmetastasen (M0) umfasst. Der pU operationalisiert eine invasive Resterkrankung mit der Anwesenheit vitaler residualer Tumorzellen im resezierten Brust- oder Lymphknotengewebe und somit Patientinnen und Patienten, die nach erfolgter neoadjuvanter Therapie keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht im Anwendungsgebiet einen relevanten therapeutischen Bedarf. Dies begründet er damit, dass das Risiko, einen Rückfall in Form eines lokoregionären oder Fernrezidivs zu erleiden, trotz adäquater Therapie nach dem derzeitigen Standard beträchtlich sei.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert sowohl eine Herleitung zu der aus seiner Sicht plausibelsten Anzahl als auch eine Herleitung zur Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Aufgrund methodisch und inhaltlich relevanter Aspekte wird in der vorliegenden Bewertung die Ermittlung sowohl der Spanne als auch des plausibelsten Wertes dargestellt und kommentiert.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Neuerkrankungen an Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2019

Hierzu entnimmt der pU zunächst aus der Datenbank des Robert Koch-Instituts (RKI) die Inzidenzraten von Brustkrebs (Code C50 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) aufgeteilt nach Geschlecht, Altersgruppen (in 5-Jahres-Spannen) und Jahren (2004 bis 2014) mit Datenstand vom 29.11.2017 [65]. Anschließend prognostiziert er die Inzidenzraten für die Jahre 2015 bis 2024 auf Basis der absoluten Neuerkrankungen im Jahr 2014. Hierbei schreibt der pU die

Inzidenzraten der 50- bis 74-jährigen Frauen vom Jahr 2014 konstant fort. Die Inzidenzraten der verbleibenden Altersgruppen und aller Altersgruppen der Männer wurden laut pU anhand einer Joinpoint-Regressionsanalyse mit Jahr als Prädiktor und Inzidenzrate als Zielvariable vorhergesagt. Anschließend wurden für das Jahr 2019 die dafür vorhergesagten Inzidenzraten mit den durch das Schätzverfahren G1-L1-W2015 ermittelten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes [66] nach Geschlecht und Altersgruppen multipliziert und summiert. Der pU schätzt dadurch 73 060 Neuerkrankungen an Brustkrebs für das Jahr 2019.

Schritt 2) Von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten, die im Frühstadium erstdiagnostiziert werden und für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist

Der pU berücksichtigt ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht fernmetastasierten Tumoren (M0) der Stadien T2, T3 und T4 gemäß der TNM-Klassifikation. Diese Operationalisierung begründet der pU damit, dass aus seiner Sicht eine neoadjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert ist.

Der pU ermittelt auf Basis von Daten des Tumorregisters München (TRM) einen Anteil von 38,27 % [67] an Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium bei Erstdiagnose und setzt diesen als plausibelsten Wert an. Die ausgewertete Population umschließt Patientinnen und Patienten in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2016, für die eine pathologische TNM-Klassifikation erstellt wurde. Der oben genannte Anteil bezieht sich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die die Stadien T2, T3 und T4 in Kombination mit M0 aufwiesen. Der pU erläutert, dass epidemiologische Landeskrebsregister entweder ausschließlich Stadien gemäß UICC (Union Internationale Contre le Cancer) oder gemäß TNM-Klassifikation, jedoch ohne Differenzierung des Metastasen-Status, ausweisen und daher nicht als Quelle geeignet wären. Daher variiert der pU den Anteilswert von 38,27 % um ± 2 Prozentpunkte, um der Ungenauigkeit dieses Parameters Rechnung zu tragen. Der pU multipliziert die genannten Anteilswerte mit der Patientenzahl aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise 27 958 (Spanne: 26 521 bis 29 443) neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium im Jahr 2019, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist.

Schritt 3) Von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs

Zur Ermittlung des aus Sicht des pU plausibelsten Wertes zieht er zunächst eine Analyse des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) heran [68], der er einen Anteil von 13,15 % mit HER2-Positivität für das Diagnosejahr 2017 entnimmt.

Für die untere Grenze zieht der pU zusätzlich eine von ihm durchgeführte Biomarker-Studie von Rüschoff et al. [69] heran, der er einen Anteil von 12,1 % mit HER2-Positivität bezogen auf 738 eingeschlossene Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen in den Jahren 2013 und 2014 entnimmt. Für die obere Grenze führt der pU eine Auswertung von Schrodi et al. [70] zu Daten des TRM auf. Diese umfasst Angaben zum Subtyp und zum Fernmetastasenstatus bei 8228 Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Mammakarzinom, diagnostiziert

zwischen den Jahren 2000 und 2014. Laut pU lässt sich aus dieser Auswertung ein Anteil von 15 % mit HER2-Positivität bezogen auf Patientinnen und Patienten mit M0 ermitteln.

Der pU multipliziert die Anteilswerte mit den Ergebnissen aus Schritt 2 und schätzt somit 3 606 (Spanne: 3209 bis 4416) neu erkrankte HER2-positive Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium im Jahr 2019, für die eine neoadjuvante Therapie indiziert ist.

Schritt 4) Von Schritt 3 diejenigen Patientinnen und Patienten mit invasiver Resterkrankung in Brust und / oder Lymphknoten nach erfolgter neoadjuvanter taxanbasierter und HER2-gerichteter Therapie

Zur Ermittlung der pCR-Raten führt der pU eine nach eigenen Angaben strukturierte Literaturrecherche durch. Er berücksichtigt dabei Studien mit neoadjuvanter Therapie bestehend aus Trastuzumab und taxanbasierter Chemotherapie oder Trastuzumab, Pertuzumab und taxanbasierter Chemotherapie mit einer gemäß Leitlinie [18] empfohlenen Mindestdauer der präoperativen Therapie von 18 Wochen. Ausgehend von der durchgeführten Literaturrecherche berücksichtigt er insgesamt 23 Studien, denen er pCR-Raten von 33 Studienarmen entnimmt. Für die weitere Berechnung zieht der pU die pCR-Raten aller Studienarme heran und gewichtet diese jeweils mit der korrespondierenden Patientenzahl. Auf Grundlage der dabei ermittelten pCR-Rate von 46,1 % berechnet er einen Anteil von 53,9 % derjenigen Patientinnen und Patienten, die keine pCR erreicht haben (non-pCR).

Für die untere Grenze zieht der pU eine in der INDUCT-Studie [71] ausgewiesene pCR-Rate von 75 % heran und verwendet für seine Berechnung die Gegenwahrscheinlichkeit von 25 % als Anteil der Patientinnen und Patienten mit non-PCR. Die pCR-Rate entstammt hierbei dem Studienarm der Therapiekombination aus Trastuzumab, Chemotherapie und Placebo, in dem 4 Patientinnen behandelt wurden. Analog dem Vorgehen zur Bestimmung der unteren Grenze zieht der pU für die obere Grenze eine Untersuchung von Park et al. [72] heran und ermittelt anhand dieser einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit non-pCR von 77 % auf Basis von 22 HER2-positiven Patientinnen, die eine neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie erhalten haben.

Der pU multipliziert die Anteilswerte der non-pCR-Raten mit den Ergebnissen aus Schritt 3. Er berechnet 1981 (Spanne: 802 bis 3401) Patientinnen und Patienten mit invasiver Resterkrankung in Brust und / oder Lymphknoten nach erfolgter neoadjuvanter taxanbasierter und HER2-gerichteter Therapie für das Jahr 2019.

Schritt 5) Von Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,4 % [66,73] ermittelt der pU eine Anzahl von 1731 (Spanne: 701 bis 2972) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar und methodisch in Teilen nachvollziehbar. Im Folgenden wird zu den Schritten, die zu einer potenziellen Unsicherheit führen, Stellung genommen:

Zu Schritt 1)

Ergänzender Hinweis zur Inzidenz des Brustkrebs

Die vom pU herangezogene Inzidenz des Brustkrebses (insgesamt 69 870 Patientinnen und Patienten) ist mittlerweile über die Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten im RKI Angaben zu einem aktuelleren Datenstand verfügbar. Diese basiert auf einem neuen Verfahren zur Inzidenzschätzung (gemischtes Poisson-Regressionsmodell [74]). Für das vom pU herangezogene Jahr 2014 ist unter der Referenz des pU [65] zum Datenstand 31.07.2019 eine etwas höhere geschätzte Inzidenz von 71 272 Patientinnen und Patienten angegeben.

Zu Schritt 2)

Der pU operationalisiert Brustkrebs im Frühstadium, für den eine neoadjuvante Therapie indiziert ist, mit den Stadien T2, T3 und T4 in Kombination mit M0 nach TNM-Klassifikation. Abweichend von der Operationalisierung des pU wurden laut Angaben in Modul 4 des Dokuments in der Zulassungsstudie KATHERINE auch 12,1 % Patientinnen und Patienten mit einem Stadium des Primärtumors cT1 bei Primärdiagnose eingeschlossen. Die EMA hat die definierte Population der Studie KATHERINE im Rahmen der Zulassung akzeptiert [75]. Ferner ist den Leitlinien nicht zu entnehmen, dass eine neoadjuvante Therapie ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsstadium $T \geq 2$ und M0 erfolgen soll [18,76-78]. Dies führt zu einer Unterschätzung der vom pU ermittelten Patientenzahlen in diesem Schritt.

Der pU bildet eine Spanne der Anteilswerte durch Variation des plausibelsten Wertes um ± 2 Prozentpunkte ohne Benennung von Gründen für die gewählte Größe der Variation. Da die Repräsentativität des TRM für den bundesweiten Versorgungskontext unklar ist, ist dieses Vorgehen mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4)

Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der non-pCR-Rate als plausibelsten Wert ist nachvollziehbar.

Die für die obere und untere Grenze verwendeten Anteilswerte entstammen Auswertungen mit nur 22 [72] bzw. 4 [71] Patientinnen und Patienten in den betrachteten Studienarmen. Die vom pU vorgenommene Schätzung ist mit Unsicherheit behaftet, da diese nur auf einer sehr geringen Stichprobe basiert.

Insgesamt ist bei der vom pU angegebenen Patientenzahlen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium T1 in Schritt 2 von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Das Ausmaß dieser Unterschätzung ist unklar, da in

Modul 3 A des Dossiers keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten im Tumor-Stadium T1, für die eine neoadjuvante Therapie infrage kommt, enthalten sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Basis der Schritte 1 bis 4 geht der pU davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation (vor Veranschlagung des GKV-Anteils) von 1981 (Spanne: 802 bis 3401) im Jahr 2019 auf 2016 (Spanne: 817 bis 3461) im Jahr 2024 leicht steigen wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab benannt.

Der pU liefert für den Wirkstoff Trastuzumab Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten der Präparate Herceptin und Trazimera je in der Darreichungsform eines Infusionslösungskonzentrats (intravenöse Therapie, i. v.). Weiterhin liefert der pU Angaben zu Herceptin in der Darreichungsform einer Injektionslösung zur subkutanen (s. c.) Anwendung.

Für die i. v.-Therapie mit Trastuzumab wird im Folgenden ausschließlich das wirtschaftlichste biosimilare Präparat Trazimera dargestellt und kommentiert.

Bei Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus wird davon ausgegangen, dass das Therapieschema zusätzlich eine endokrine Therapie umfasst. Der pU macht hierzu keine entsprechenden Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen größtenteils den Fachinformationen [10,79,80]. Der pU gibt korrekt an, dass die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab Emtansin gemäß Fachinformation [10] über eine Dauer von 14 Zyklen alle 3 Wochen erfolgen soll. Zur Komplettierung einer Gesamttherapiedauer von 1 Jahr (entspricht 17 Zyklen) nimmt der pU 3 Zyklen der neoadjuvanten Vortherapie an.

Gemäß Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien [79,80] ist die Behandlung mit Trastuzumab für die maximale Behandlungsdauer von 1 Jahr indiziert. Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [79,80] keine Angaben zur Anzahl der Zyklen in der adjuvanten Therapie nach bereits neoadjuvant begonnener Therapie mit Trastuzumab zu

entnehmen sind. Der pU geht für Herceptin s.c. und Trazimera jeweils von einer Behandlungsdauer von 14 Zyklen aus und begründet dies mit dem Zweck der Vergleichbarkeit gegenüber der Behandlungsdauer mit Trastuzumab Emtansin. Unter der Annahme des pU von 3 neoadjuvant applizierten Zyklen sind die Angaben zur Behandlungsdauer von Trastuzumab plausibel. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Anzahl der Zyklen in der adjuvanten Therapie für Trastuzumab vor dem Hintergrund der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr [79,80] in Abhängigkeit der Anzahl bereits neoadjuvant verabreichter Zyklen abweichen kann.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind rechnerisch nachvollziehbar sowie weitestgehend plausibel und entsprechen größtenteils den Fachinformationen [10,79,80].

Für die Behandlung mit Trazimera wird gemäß Fachinformation [80] zwischen Initial- und Erhaltungsdosis unterschieden. Für die Berechnung des Verbrauchs von Trazimera teilt der pU die von ihm angenommenen 14 adjuvant verabreichten Zyklen in 1 Initialdosis und 13 Erhaltungsdosen auf. Der pU begründet die Gabe einer erneuten Initialdosis trotz Fortführung der bereits neoadjuvant begonnenen Trastuzumabtherapie damit, dass sich nach Resektion des Primärtumors in der Regel eine Behandlungspause von mehr als 6 Wochen anschließt. Für diese Angabe liefert der pU keine Quelle. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Behandlungspause mit Trastuzumab von weniger als 6 Wochen möglich ist und somit keine Initialdosis in der adjuvanten Therapie erforderlich ist. So empfiehlt die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [77], dass eine adjuvante systemische Behandlung innerhalb 3 bis 6 Wochen nach der Operation begonnen werden sollte.

Der Verbrauch von Trastuzumab Emtansin und Trazimera richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Frauen (≥ 18 Jahre) von 68,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [81] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trastuzumab Emtansin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen setzt der pU gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) zum Stand des 3. Quartals 2019 an.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Trastuzumab Emtansin sind nur teilweise nachvollziehbar. Für die Dauer der Verabreichung bzw. der Überwachung wird zwischen Initial- und Erhaltungsdosis unterschieden [10]. Der pU

veranschlagt für die Initialdosis Kosten der praxisklinischen Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden. Dies ist nachvollziehbar, da Trastuzumab Emtansin laut Fachinformation [10] als Initialdosis über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden soll. Der pU gibt korrekt an, dass aufgrund einer verkürzten Infusions- und Beobachtungszeit (insgesamt 60 Minuten) gemäß Fachinformation [10] für die Erhaltungsdosis (bei guter Verträglichkeit der Initialdosis) keine Kosten der praxisklinischen Betreuung anfallen. Er vernachlässigt jedoch die trotz verkürzter Infusions- und Beobachtungszeit zu berücksichtigenden Kosten der Infusion. Der pU berücksichtigt weiterhin Kosten für die Überwachung der Leberfunktion sowie die Kontrolle der Thrombozytenzahl vor jeder Anwendung. Letztgenannte Leistung wird gemäß Fachinformation lediglich empfohlen [10].

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Herceptin s.c. Laut Fachinformation [79] sollten Patientinnen und Patienten für mindestens 2 Stunden nach Folgeinjektionen in Bezug auf Anzeichen und Symptome anwendungsbedingter Reaktionen überwacht werden.

Der pU gibt an, die Kosten für die regelmäßige Kontrolle der Herzfunktion nicht zu berücksichtigen, da für die Inanspruchnahme dieser Leistung kein regelhafter Unterschied zwischen den verschiedenen Arzneimitteln besteht. Ein Abgleich der Fachinformationen [10,79,80] zeigt jedoch Unterschiede in Verfahrensart und Dauer der kardiologischen Untersuchung.

Der pU vernachlässigt für Trastuzumab Emtansin und Trazimera die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten für Trastuzumab Emtansin und Trazimera beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für Herceptin s.c. beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU gibt für Trastuzumab Emtansin Jahrestherapiekosten in Höhe von 69 607,59 € pro Patientin bzw. Patient an. Diese beinhalten Arzneimittelkosten in Höhe von 69 535,76 €. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Trastuzumab Emtansin sind plausibel. Unter der Annahme des pU von 3 neoadjuvant applizierten Zyklen sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Herceptin s.c. und Trazimera plausibel. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Arzneimittelkosten in Abhängigkeit von der Anzahl der Zyklen in der adjuvanten Therapie für Trastuzumab vor dem Hintergrund der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr [79,80] und der Anzahl bereits neoadjuvant verabreichter Zyklen abweichen können.

Der pU vernachlässigt für Trastuzumab Emtansin und Trazimera die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Trastuzumab Emtansin, Herceptin s.c. und Trazimera.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen der mit Trastuzumab Emtansin behandelten Patientinnen und Patienten. Der pU geht jedoch davon aus, dass aufgrund von Kontraindikationen gegen die in der Zulassung geforderte neoadjuvante taxanbasierte und HER2-gerichtete Therapie sowie aufgrund patientenindividueller Präferenzen nur ein Teil der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation das zu bewertende Arzneimittel erhalten werden. Ferner sei zu erwarten, dass Trastuzumab Emtansin überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Bei der vom pU angegebenen Patientenzahlen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium T1 in Schritt 2 ist von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Das Ausmaß dieser Unterschätzung ist unklar, da in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten im Tumor-Stadium T1, für die eine neoadjuvante Therapie infrage kommt, enthalten sind.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Trastuzumab Emtansin sind plausibel. Unter der Annahme des pU von 3 neoadjuvant applizierten Zyklen sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Herceptin s.c. und Trazimera plausibel.

Der pU vernachlässigt für Trastuzumab Emtansin und Trazimera die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Trastuzumab Emtansin, Herceptin s.c. und Trazimera.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trastuzumab Emtansin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trastuzumab Emtansin wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknotenaufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trastuzumab Emtansin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen	1731 (701–2972)	Bei der vom pU angegebenen Patientenzahlen aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium T1 in Schritt 2 ist von einer potenziellen Unterschätzung auszugehen. Das Ausmaß dieser Unterschätzung ist unklar, da in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten im Tumor-Stadium T1, für die eine neoadjuvante Therapie infrage kommt, enthalten sind.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Trastuzumab Emtansin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen	69 607,59 ^b	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Trastuzumab Emtansin sind plausibel. Unter der Annahme des pU von 3 neoadjuvant applizierten Zyklen sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Herceptin s.c. und Trazimera plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für Trastuzumab Emtansin und Trazimera. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Trastuzumab Emtansin, Herceptin s.c. und Trazimera.
Herceptin s.c.		34 711,46 ^c	
Trazimera		29 683,20 ^b	
a. Angabe des pU b. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer, s. c.: subkutan			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Kadcyla soll nur von einem Arzt verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, der/das über Erfahrung in der Behandlung onkologischer Patienten verfügt (d. h. darauf vorbereitet ist, allergische/anaphylaktische Infusionsreaktionen zu behandeln und in einer Umgebung, in der eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist).

Diagnostik

Patienten, die mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1) behandelt werden, müssen einen HER2-positiven Tumorstatus haben, immunhistochemisch (IHC) definiert durch einen Wert von 3 + oder einem Verhältnis von $\geq 2,0$ durch In-situ-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem In-vitro-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von T-DM1 beträgt 3,6 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Infusion alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus). Die Patienten sollten eine Behandlung über insgesamt 14 Zyklen erhalten, es sei denn, es kommt zu einem Rezidiv oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität.

Die Initialdosis sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden.

Wenn die vorangegangene Infusion gut vertragen wurde, können die anschließenden Dosen von T-DM1 als 30-minütige Infusionen verabreicht werden.

Die Infusionsrate von T-DM1 sollte verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei einem Patienten infusionsbedingte Symptome auftreten. T-DM1 sollte bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischen Nebenwirkungen können Maßnahmen wie eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin erforderlich sein (siehe dazu Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Plan zur Dosisreduktion

Plan zur Dosisreduktion (Initialdosis ist 3,6 mg/kg)	Zu verabreichende Dosis
<i>Erste Dosisreduktion</i>	<i>3 mg/kg</i>
<i>Zweite Dosisreduktion</i>	<i>2,4 mg/kg</i>
<i>Notwendigkeit einer weiteren Dosisreduktion</i>	<i>Behandlung absetzen</i>

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel muss der Handelsname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte dokumentiert werden.

Um Fehler bei der Behandlung mit dem Arzneimittel zu vermeiden, ist es wichtig, dass die Etiketten der Durchstechflaschen überprüft werden, um sicherzustellen, dass es sich bei dem Arzneimittel, das zubereitet und angewendet werden soll, um Kadcylla (Trastuzumab Emtansin) handelt und nicht um Herceptin (Trastuzumab).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin und Voriconazol) mit T-DM1 sollte aufgrund des Potenzials eines Anstiegs der DM1-Exposition und der Toxizität vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie T-DM1 erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von T-DM1 eine effiziente Kontrazeption durchführen. Die Anwendung von T-DM1 wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Säuglinge sollten vor Beginn einer Behandlung mit T-DM1 abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal. Dieses muss folgende Dokumente beinhalten:

- Kadcylla Fachinformation*
- Information für das medizinische Fachpersonal“*

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. F. Hoffmann-La Roche. A randomized multicenter, open-label phase III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy: study BO27938; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
4. F. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open label phase III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.02.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002018-37.
5. Hoffmann-La Roche. A randomized, multicenter, open label phase III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 23.08.2019 [Zugriff: 05.02.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002018-37/results>.
6. Hoffmann-La Roche. A study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2020 [Zugriff: 05.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772472>.
7. Hoffmann-La Roche. Eine randomisierte, multizentrische, offene Phase III Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab als adjuvante Therapie bei Patienten mit HER2-positivem primärem Brustkrebs und pathologischem Resttumor in Brust oder axillären Lymphknoten nach präoperativer Therapie [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 05.02.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00004950>.

8. Hoffmann-La Roche. A study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.01.2020 [Zugriff: 05.02.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01772472>.
9. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(7): 617-628.
10. Roche Registration. Kadcyła: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 02.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Roche Registration. Herceptin i.v.: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. F. Hoffmann-La Roche. Zulassungsunterlagen: Antwort auf Frage Nr. 4. 2019.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
14. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delalogue S, Mavroudis D et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 361-370.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
16. Kantar Health. Treatment Monitor HER2+ breast cancer, Q1'17-Q4'18. 2018.
17. Haemato Pharm. Paclitaxel HAEMATO 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Deutsche Krebsgesellschaft. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.2; AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. 08.2019 [Zugriff: 04.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf.
19. MMF GmbH. Therapiemonitor Mammakarzinom, April 2017 bis Oktober 2018. 2018.
20. iOmedico. Tumorregister Mammakarzinom, Auswertung Dezember 2017. 2017.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.
22. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol* 2015; 26(5): 873-879.
23. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2127-2132.
24. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, Pinder SE, Fentiman IS, Gillett C et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. *Br J Cancer* 2016; 114(1): 88-95.
25. Chairat R, Puttisri A, Pamarapa A, Wongrach N, Tawichasri C, Patumanond J et al. Recurrence and death from breast cancer after complete treatments: an experience from hospitals in Northern Thailand. *J Med Assoc Thai* 2014; 97(9): 932-938.
26. Rondeau V, Mathoulin-Pélissier S, Tanneau L, Sasco AJ, Macgrogan G, Debled M. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. *BMC Cancer* 2010; 10: 697.
27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791-800.
28. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384(9938): 164-172.
29. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen SC et al. Abstract PD3-11: efficacy and safety of subcutaneous or intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer after 5 years' treatment-free follow-up; final analysis from the phase III, open-label, randomized HannaH study. *Cancer Res* 2018; 78(4 Suppl): PD3-11.
30. 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.

31. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, 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.
32. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
33. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments: about EQ-5D [online]. [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments>.
34. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5): 365-384.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
36. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study (CHMP/EWP/2330/99) [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf.
37. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006243.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
40. Möbus V, Hell S, Schmidt M. Assessing the clinical benefit of systemic adjuvant therapies for early breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77(10): 1079-1087.
41. Burzykowski T, Buyse M, Quinaux E, Saad E, Squifflet P. Evaluation of disease-free survival and other time-to-event endpoints as surrogates for overall survival in the systemic therapy of HER-2-positive early breast cancer: statistical report 5. 2019.
42. HealthEcon. DFS validation: short report of the systematic search in clinical trial registries and bibliographic databases. 2018.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-41 [online]. 27.09.2018 [Zugriff: 02.10.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 669). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-41_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
44. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.
45. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014; 15(6): 640-647.
46. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14): 1273-1283.
47. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M et al. Abstract S5-04: ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76(4 Suppl): S5-04.
48. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1333-1340.
49. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659-1672.
50. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1034-1042.
51. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673-1684.
52. Schneider BP, O'Neill A, Shen F, Sledge GW, Thor AD, Kahanic SP et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). *Br J Cancer* 2015; 113(12): 1651-1657.

53. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6129-6134.
54. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet* 2019; 393(10191): 2591-2598.
55. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol* 2018; 29(12): 2328-2333.
56. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(9): 1199-1206.
57. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393(10191): 2599-2612.
58. Shen S, Xu Y, Zhou Y, Mao F, Guan J, Sun Q. Concurrent administration of trastuzumab and anthracyclines as adjuvant regimen for HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Oncotarget* 2017; 8(54): 92778-92787.
59. Higgins JPT, Lasserson T, Chandler J, Tovey D, Thomas J, Flemyng E et al. Standards for the CONDUCT of new Cochrane Intervention Reviews (C1-C75) [online]. In: *Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR)*. 13.08.2019 [Zugriff: 26.03.2020]. URL: <https://community.cochrane.org/mecir-manual/standards-conduct-new-cochrane-intervention-reviews-c1-c75>.
60. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 224-233.
61. Jin L, Hua F, Cao Q. Reporting quality of randomized controlled trial abstracts published in leading laser medicine journals: an assessment using the CONSORT for abstracts guidelines. *Lasers Med Sci* 2016; 31(8): 1583-1590.
62. National Library of Medicine. PubMed help [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 26.03.2020]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827>.
63. European Network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness: version 1.1 [online]. 12.2016 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://eunetha.eu/sites/default/files/Guideline_Information_Retrieval_V1-1.pdf.

64. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(4): 290-303.
65. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Brustdrüse (C50); Inzidenz, rohe Rate in Deutschland [online]. 11.2017 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
66. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; 2017; aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [online]. 27.03.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
67. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [online]. 2018 [Zugriff: 14.06.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
68. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Qualitätsreport 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/IQTIG_Qualitaetsreport-2017_2018_09_21.pdf.
69. Rüschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany. *Mod Pathol* 2017; 30(2): 217-226.
70. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen: eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [online]. 2016. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1Poster.pdf.
71. Higgins M, Curigliano G, Dieras V, Kuemmel S, Kunz G, Fasching PA et al. Safety and immunogenicity of neoadjuvant treatment using WT1-immunotherapeutic in combination with standard therapy in patients with WT1-positive stage II/III breast cancer: a randomized phase I study. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(3): 479-488.
72. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, Van 't Veer LJ, Symmans WF et al. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(1): 11-22.
73. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2018 [online]. 18.03.2019 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf.

74. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf? blob=publicationFile.
75. European Medicines Agency. Kadcyla: European public assessment report [online]. 14.11.2019 [Zugriff: 09.03.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
76. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 10.03.2019 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf.
77. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(8): 1194-1220.
78. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer; version 2.2019 [online]. 07.2019 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: <https://www.nccn.org>.
79. Roche Registration. Herceptin s.c.: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 30.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
80. Pfizer. Trazimera Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
81. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf? blob=publicationFile&v=4>

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

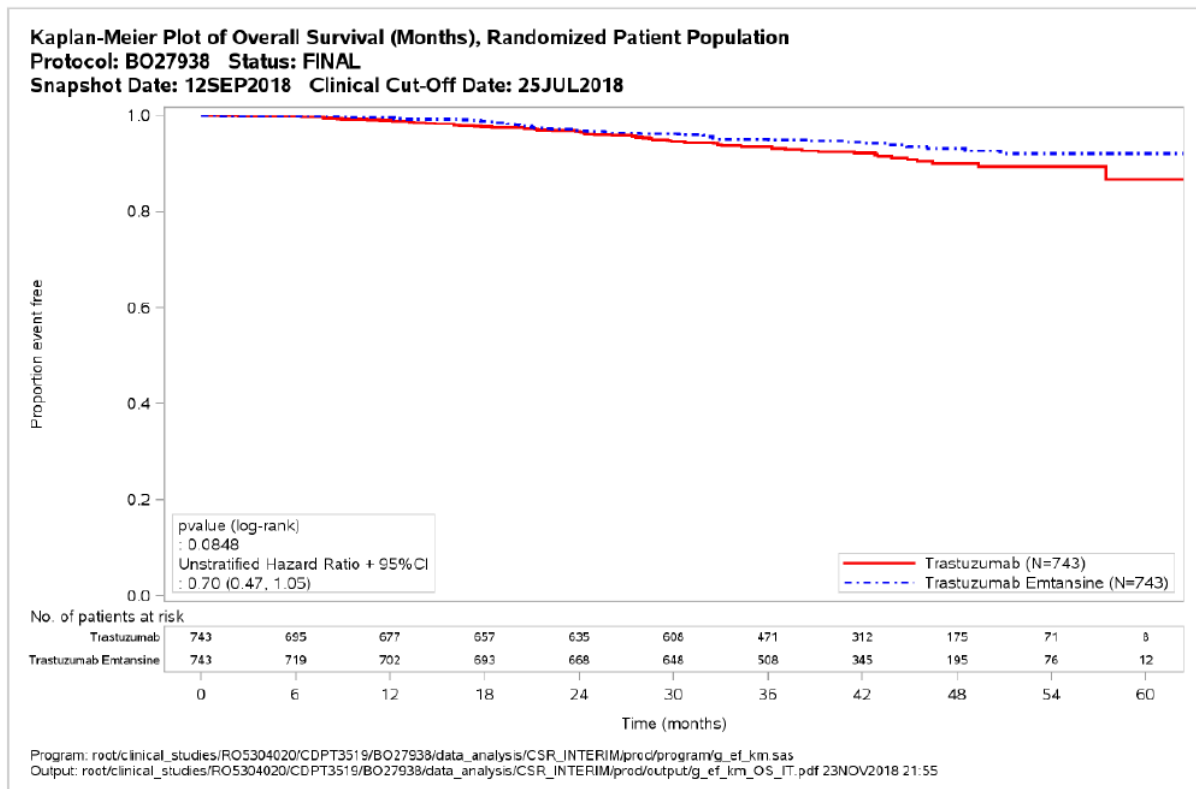


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

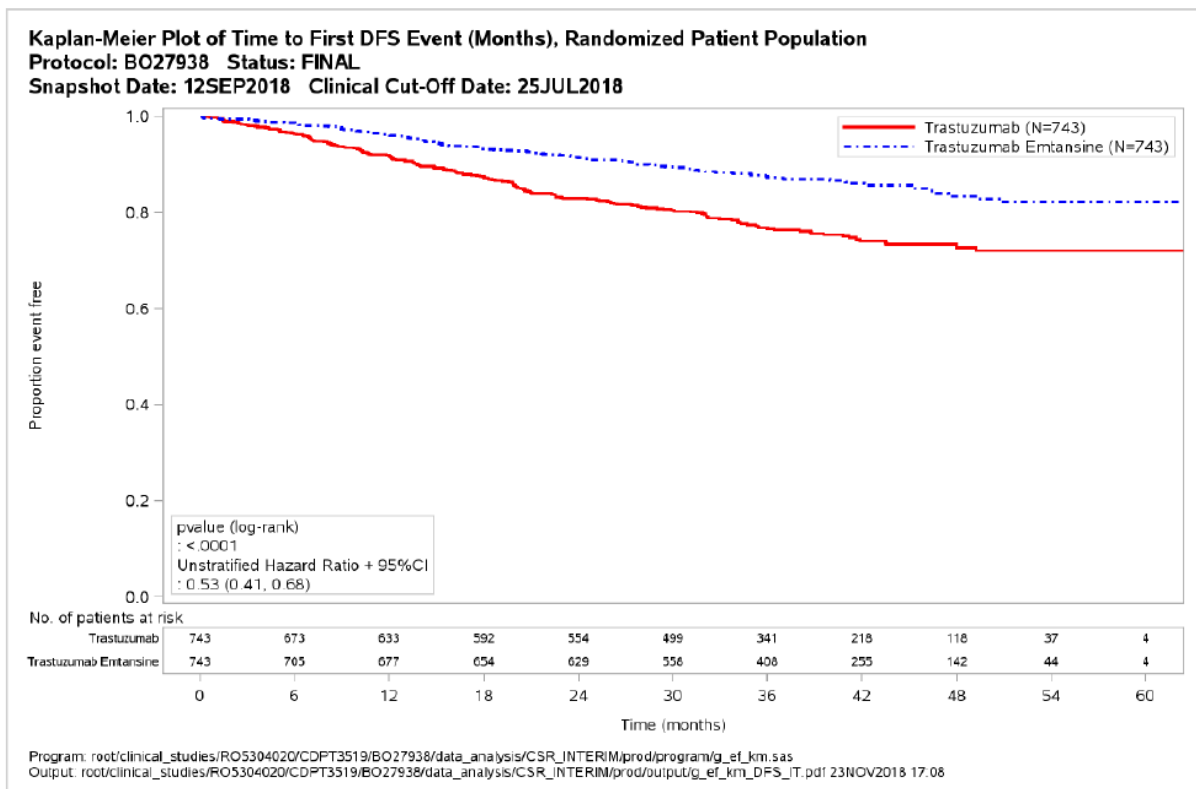


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum ergänzend dargestellten Endpunkt DFS

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Gesamtrate UEs	731 (98,8)	672 (93,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	491 (66,4)	386 (53,6)
Ermuedung	366 (49,5)	243 (33,8)
Grippeaehnliche Erkrankung	100 (13,5)	87 (12,1)
Schmerz	93 (12,6)	92 (12,8)
Fieber	77 (10,4)	29 (4,0)
Oedem peripher	29 (3,9)	52 (7,2)
Schuettelfrost	39 (5,3)	14 (1,9)
Lokalisiertes Oedem	17 (2,3)	25 (3,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	21 (2,8)	17 (2,4)
Unwohlsein	19 (2,6)	3 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	498 (67,3)	297 (41,3)
Uebelkeit	308 (41,6)	94 (13,1)
Obstipation	126 (17,0)	59 (8,2)
Diarrhoe	91 (12,3)	90 (12,5)
Erbrechen	108 (14,6)	37 (5,1)
Mundtrockenheit	100 (13,5)	9 (1,3)
Stomatitis	80 (10,8)	27 (3,8)
Abdominalschmerz	58 (7,8)	42 (5,8)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	32 (4,3)	27 (3,8)
Dyspepsie	32 (4,3)	26 (3,6)
Schmerzen Oberbauch	25 (3,4)	7 (1,0)
Gastritis	18 (2,4)	11 (1,5)
Zahnschmerzen	14 (1,9)	14 (1,9)
Dysphagie	16 (2,2)	11 (1,5)
Haemorrhoiden	9 (1,2)	11 (1,5)
Bauch aufgetrieben	13 (1,8)	6 (0,8)
Gastrointestinale Schmerzen	11 (1,5)	8 (1,1)
Parodontose	13 (1,8)	3 (0,4)
Rektalblutung	10 (1,4)	5 (0,7)
Blutung Mund	12 (1,6)	1 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	422 (57,0)	362 (50,3)
Arthralgie	192 (25,9)	148 (20,6)
Myalgie	114 (15,4)	80 (11,1)
Schmerz in einer Extremitaet	86 (11,6)	70 (9,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Rueckenschmerzen	53 (7,2)	66 (9,2)
Knochenschmerzen	52 (7,0)	35 (4,9)
Muskelspasmen	33 (4,5)	45 (6,3)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	27 (3,6)	22 (3,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	18 (2,4)	20 (2,8)
Muskulaere Schwaeche	15 (2,0)	12 (1,7)
Nackenschmerzen	11 (1,5)	14 (1,9)
Eingeschraenkte Gelenkbeweglichkeit	10 (1,4)	14 (1,9)
Osteoporose	8 (1,1)	14 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	418 (56,5)	262 (36,4)
Kopfschmerz	210 (28,4)	122 (16,9)
periphere sensorische Neuropathie	138 (18,6)	50 (6,9)
Schwindelgefuehl	70 (9,5)	57 (7,9)
Paraesthesie	60 (8,1)	41 (5,7)
Geschmacksstoerung	60 (8,1)	11 (1,5)
periphere motorische Neuropathie	16 (2,2)	8 (1,1)
Aufmerksamkeitsstoerungen	7 (0,9)	11 (1,5)
Untersuchungen	422 (57,0)	196 (27,2)
Aspartataminotransferase erhoeht	210 (28,4)	40 (5,6)
Thrombozytenzahl vermindert	211 (28,5)	17 (2,4)
Alaninaminotransferase erhoeht	171 (23,1)	41 (5,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	61 (8,2)	42 (5,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	61 (8,2)	36 (5,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	61 (8,2)	13 (1,8)
Bilirubin im Blut erhoeht	49 (6,6)	2 (0,3)
Auswurfraction verkleinert	19 (2,6)	31 (4,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	22 (3,0)	16 (2,2)
Gewicht erniedrigt	28 (3,8)	10 (1,4)
Gewicht erhoeht	10 (1,4)	28 (3,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	27 (3,6)	4 (0,6)
Kreatinin im Blut erhoeht	8 (1,1)	15 (2,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	321 (43,4)	286 (39,7)
Infektion der oberen Atemwege	58 (7,8)	53 (7,4)
Harnwegsinfektion	65 (8,8)	39 (5,4)
Nasopharyngitis	30 (4,1)	34 (4,7)
Bronchitis	23 (3,1)	34 (4,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Sinusitis	19 (2,6)	29 (4,0)
Konjunktivitis	26 (3,5)	14 (1,9)
Rhinitis	26 (3,5)	14 (1,9)
Hautinfektion	13 (1,8)	24 (3,3)
Mastitis	15 (2,0)	19 (2,6)
Pharyngitis	18 (2,4)	12 (1,7)
Vaginalinfektion	15 (2,0)	13 (1,8)
Nagelinfektion	14 (1,9)	8 (1,1)
Zystitis	13 (1,8)	6 (0,8)
Herpes zoster	12 (1,6)	6 (0,8)
Pneumonie	10 (1,4)	6 (0,8)
Zahninfektion	2 (0,3)	11 (1,5)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	11 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	335 (45,3)	242 (33,6)
Pruritus	51 (6,9)	42 (5,8)
trockene Haut	48 (6,5)	36 (5,0)
Ausschlag makulo-papuloes	42 (5,7)	26 (3,6)
Dermatitis akneiform	39 (5,3)	21 (2,9)
Hauthyperpigmentierung	36 (4,9)	20 (2,8)
Erythem	27 (3,6)	11 (1,5)
Nagelfurchung	17 (2,3)	19 (2,6)
Onychomadesis	18 (2,4)	14 (1,9)
Alopezie	18 (2,4)	7 (1,0)
Nagelverfärbung	12 (1,6)	11 (1,5)
Erythema multiforme	7 (0,9)	14 (1,9)
Onychoklasie	11 (1,5)	6 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	329 (44,5)	219 (30,4)
Husten	100 (13,5)	86 (11,9)
Epistaxis	159 (21,5)	25 (3,5)
Dyspnoe	62 (8,4)	53 (7,4)
Schmerzen im Oropharynx	37 (5,0)	33 (4,6)
allergische Rhinitis	24 (3,2)	34 (4,7)
Nasenverstopfung	28 (3,8)	21 (2,9)
Rhinorrhoe	14 (1,9)	4 (0,6)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	10 (1,4)	6 (0,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Dysphonie	12 (1,6)	1 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	248 (33,5)	244 (33,9)
Hautschädigung durch Strahlen	188 (25,4)	199 (27,6)
Kontusion	13 (1,8)	8 (1,1)
Sturz	10 (1,4)	7 (1,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	12 (1,6)	4 (0,6)
Strahlenbedingte Pneumonitis	11 (1,5)	5 (0,7)
Gefässkrankungen	184 (24,9)	226 (31,4)
Hitzewallung	95 (12,8)	146 (20,3)
Lymphoedem	37 (5,0)	48 (6,7)
Hypertonie	42 (5,7)	35 (4,9)
Haematom	10 (1,4)	6 (0,8)
Psychiatrische Erkrankungen	168 (22,7)	157 (21,8)
Schlaflosigkeit	101 (13,6)	86 (11,9)
Depression	41 (5,5)	44 (6,1)
Angst	28 (3,8)	42 (5,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	125 (16,9)	116 (16,1)
Brustschmerz	53 (7,2)	42 (5,8)
vulvovaginale Trockenheit	16 (2,2)	21 (2,9)
Menstruation unregelmässig	8 (1,1)	10 (1,4)
vaginale Blutung	12 (1,6)	6 (0,8)
Beckenschmerz	3 (0,4)	12 (1,7)
Menorrhagie	11 (1,5)	2 (0,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	147 (19,9)	69 (9,6)
Appetit vermindert	62 (8,4)	16 (2,2)
Hypokalaemie	48 (6,5)	14 (1,9)
Hyperglykaemie	20 (2,7)	16 (2,2)
Augenerkrankungen	133 (18,0)	63 (8,8)
Traenensekretion verstaerkt	41 (5,5)	13 (1,8)
Trockenes Auge	33 (4,5)	16 (2,2)
Sehen verschwommen	29 (3,9)	17 (2,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	80 (10,8)	63 (8,8)
Anaemie	74 (10,0)	60 (8,3)
Herzkrankungen	48 (6,5)	41 (5,7)
Palpitationen	30 (4,1)	19 (2,6)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	48 (6,5)	36 (5,0)
Vertigo	26 (3,5)	18 (2,5)
Tinnitus	13 (1,8)	10 (1,4)
Ohrschmerzen	10 (1,4)	8 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (4,9)	30 (4,2)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (2,8)	18 (2,5)
Ueberempfindlichkeit	18 (2,4)	15 (2,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (1,8)	12 (1,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (2,0)	9 (1,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Gesamtrate SUEs	94 (12,7)	58 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (5,0)	21 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,4)	5 (0,7)
Untersuchungen	12 (1,6)	1 (0,1)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (1,4)	0 (0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Gesamtrate schwere UEs	190 (25,7)	111 (15,4)
Untersuchungen	63 (8,5)	18 (2,5)
Thrombozytenzahl vermindert	42 (5,7)	2 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (4,6)	23 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (2,7)	14 (1,9)
Hautschädigung durch Strahlen	10 (1,4)	7 (1,0)
Gefäßerkrankungen	17 (2,3)	13 (1,8)
Hypertonie	15 (2,0)	9 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	21 (2,8)	8 (1,1)
periphere sensorische Neuropathie	10 (1,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (2,8)	7 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (2,4)	4 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1,4)	7 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (1,4)	3 (0,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	133 (18,0)	15 (2,1)
Untersuchungen	74 (10,0)	10 (1,4)
Thrombozytenzahl vermindert	31 (4,2)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhoeht	19 (2,6)	0 (0)
Auswurffraktion verkleinert	9 (1,2)	10 (1,4)
Aspartataminotransferase erhoeht	12 (1,6)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhoeht	11 (1,5)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (0,4)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	1 (0,1)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (3,0)	0 (0)
periphere sensorische Neuropathie	11 (1,5)	0 (0)
Kopfschmerz	4 (0,5)	0 (0)
periphere motorische Neuropathie	4 (0,5)	0 (0)
Schwindelgefuehl	2 (0,3)	0 (0)
Geschmacksstoerung	1 (0,1)	0 (0)
intrakranielle Blutung	1 (0,1)	0 (0)
Migraene	1 (0,1)	0 (0)
Muskelspastik	1 (0,1)	0 (0)
Paraesthesie	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (1,8)	1 (0,1)
Uebelkeit	7 (0,9)	0 (0)
Schmerzen Oberbauch	3 (0,4)	0 (0)
Diarrhoe	3 (0,4)	0 (0)
Bauch aufgetrieben	1 (0,1)	0 (0)
Mundtrockenheit	1 (0,1)	0 (0)
Zahnfleischbluten	1 (0,1)	0 (0)
Magenentleerung gestoert	1 (0,1)	0 (0)
Dickdarmobstruktion	1 (0,1)	0 (0)
Oesophagitis	1 (0,1)	0 (0)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,1)
Zahnschmerzen	1 (0,1)	0 (0)
Erbrechen	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (1,6)	1 (0,1)
Pneumonitis	7 (0,9)	0 (0)
Epistaxis	2 (0,3)	0 (0)
Asthma	1 (0,1)	0 (0)
Bronchospasmus	1 (0,1)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,1)
Lungenfibrose	1 (0,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (1,5)	0 (0)
Ermuedung	3 (0,4)	0 (0)
Grippeaehnliche Erkrankung	3 (0,4)	0 (0)
Fieber	3 (0,4)	0 (0)
Schmerz	2 (0,3)	0 (0)
Schuettelfrost	1 (0,1)	0 (0)
Lokalisiertes Oedem	1 (0,1)	0 (0)
Herzerkrankungen	5 (0,7)	3 (0,4)
Herzinsuffizienz	2 (0,3)	1 (0,1)
Funktionsstoerung des linken Ventrikels	1 (0,1)	1 (0,1)
Palpitationen	1 (0,1)	1 (0,1)
Ventrikulaere Arrhythmie	1 (0,1)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	7 (0,9)	0 (0)
Arthralgie	2 (0,3)	0 (0)
Myalgie	2 (0,3)	0 (0)
Schmerz in einer Extremitaet	2 (0,3)	0 (0)
Muskulaere Schwaeche	1 (0,1)	0 (0)
Myositis	1 (0,1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (0,7)	0 (0)
Strahlenbedingte Pneumonitis	3 (0,4)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,1)	0 (0)
Wunddehiszenz	1 (0,1)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (0,5)	1 (0,1)
Depression	2 (0,3)	1 (0,1)
Halluzination	1 (0,1)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,1)	0 (0)

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (0,4)	0 (0)
Erythem	1 (0,1)	0 (0)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	1 (0,1)	0 (0)
Pruritus	1 (0,1)	0 (0)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,3)	0 (0)
Anaemie	2 (0,3)	0 (0)
Augenerkrankungen	2 (0,3)	0 (0)
Keratitis	1 (0,1)	0 (0)
Sehen verschwommen	1 (0,1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (0,3)	0 (0)
Mastitis	1 (0,1)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,1)	0 (0)
Tinnitus	1 (0,1)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (0,1)
Hypothyreose	0 (0)	1 (0,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,1)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,1)	0 (0)
Ueberempfindlichkeit	1 (0,1)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,1)	0 (0)
Darmkarzinom Stadium I	1 (0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	1 (0,1)	0 (0)
vaginale Blutung	1 (0,1)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,1)	0 (0)
Haematom	1 (0,1)	0 (0)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Angaben zu FolgetherapienTabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Behandlungsarm pro Wirkstoffklasse) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (Studie KATHERINE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
KATHERINE		
Gesamt ^b	72 (9,7)	131 (18,2)
Alkylierende Mittel	2 (0,3)	7 (1,0)
Cyclophosphamid	2 (0,3)	6 (0,8)
Temozolomid	0 (0)	1 (0,1)
Antimetaboliten	27 (3,6)	38 (5,3)
Capecitabin	24 (3,2)	35 (4,9)
Gemcitabin	3 (0,4)	9 (1,3)
Methotrexat	2 (0,3)	4 (0,6)
Fluorouracil	2 (0,3)	3 (0,4)
Gemcitabin Hydrochlorid	0 (0)	2 (0,3)
Antineoplastische Mittel ^c	9 (1,2)	12 (1,7)
Palbociclib	3 (0,4)	5 (0,7)
Eribulin	2 (0,3)	5 (0,7)
Abemaciclib	1 (0,1)	1 (0,1)
Alpelisib	0 (0)	1 (0,1)
Antineoplastische Mittel (nicht weiter spezifiziert)	1 (0,1)	0 (0)
Blinded Array 380	0 (0)	1 (0,1)
Capecitabin/Pertuzumab/Trastuzumab	0 (0)	1 (0,1)
Everolimus/Exemestan	1 (0,1)	0 (0)
Goserelin/Letrozol	1 (0,1)	0 (0)
Ixabepilon	0 (0)	1 (0,1)
Lenvatinib	0 (0)	1 (0,1)
MM-302	0 (0)	1 (0,1)
Trastuzumab/Vinorelbin	1 (0,1)	0 (0)
Monoklonale Antikörper	41 (5,5)	99 (13,8)
Trastuzumab	35 (4,7)	83 (11,5)
Pertuzumab	11 (1,5)	48 (6,7)
Trastuzumab Emtansin	4 (0,5)	33 (4,6)
Denosumab	7 (0,9)	8 (1,1)
Margetuximab	0 (0)	1 (0,1)
Trastuzumab-Deruxtecan	1 (0,1)	0 (0)
Platin-haltige Verbindungen	3 (0,4)	13 (1,8)
Carboplatin	2 (0,3)	10 (1,4)
Cisplatin	1 (0,1)	3 (0,4)

Tabelle 27: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Behandlungsarm pro Wirkstoffklasse) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab (Studie KATHERINE) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Trastuzumab Emtansin N = 740	Trastuzumab N = 720
Taxane	17 (2,3)	71 (9,9)
Paclitaxel	9 (1,2)	38 (5,3)
Docetaxel	8 (1,1)	34 (4,7)
Nab-Paclitaxel	0 (0)	2 (0,3)
Tyrosinkinase-Inhibitoren	19 (2,6)	24 (3,3)
Lapatinib	19 (2,6)	20 (2,8)
Neratinib	0 (0)	2 (0,3)
Lapatinib (Tosilat)	0 (0)	1 (0,1)
Pazopanib	0 (0)	1 (0,1)
Vinka-Alkaloide	5 (0,7)	14 (1,9)
Vinorelbin	5 (0,7)	14 (1,9)

a. Prozentangaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten im jeweiligen Arm
b. bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit jeglicher Folgetherapie
c. Bezeichnung entsprechend den Angaben in den Studienunterlagen. Alle in der Tabelle aufgeführte Wirkstoffe werden antineoplastisch eingesetzt.

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

**Anhang D – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt
 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Tabelle 28: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS], ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KATHERINE					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Therapieende	526	118 (22,4)	532	97 (18,2)	1,23 [0,97; 1,56]; 0,091
12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten ^a				
a. zu hoher Anteil in der Analyse nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten (> 30 %)					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person 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	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise 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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?