Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Brustkrebs

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.11.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 20
Abkürzungsverzeichnis ... 21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 27
4.2 Methodik ... 41
4.2.1 Fragestellung ... 41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 43
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 57
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 126
4.3.1.3.1 <Endpunkt> – RCT - Gesamtpopulation ... 127
4.3.1.3.1.1 <Mortalität> – RCT ... 128
4.3.1.3.1.2 <Morbidität> – RCT ... 133
4.3.1.3.1.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT ... 156
4.3.1.3.1.4 <Sicherheit> – RCT ... 165
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT - Gesamtpopulation ... 210

4.3.1.3.2.1 <Mortalität> – RCT 221
4.3.1.3.2.2 <Morbidität> – RCT 224
4.3.1.3.2.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT 230
4.3.1.3.2.4 <Sicherheit> - RCT 236
4.3.1.3.3 Endpunkt – RCT - Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung 289
4.3.1.3.3.1 <Mortalität> – RCT 289
4.3.1.3.3.2 <Morbidität> – RCT 291
4.3.1.3.3.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT 299
4.3.1.3.3.4 <Sicherheit> – RCT 303
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT - Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung 324
4.3.1.3.4.1 <Mortalität> – RCT 324
4.3.1.3.4.2 <Morbidität> – RCT 326
4.3.1.3.4.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT 330
4.3.1.3.4.4 <Sicherheit> - RCT 335
4.3.1.3.5 Endpunkt – RCT - Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung 383
4.3.1.3.5.1 <Mortalität> – RCT 383
4.3.1.3.5.2 <Morbidität> – RCT 385
4.3.1.3.5.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT 393
4.3.1.3.5.4 <Sicherheit> – RCT 396
4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT - Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung 418
4.3.1.3.6.1 <Mortalität> – RCT 418
4.3.1.3.6.2 <Morbidität> – RCT 420
4.3.1.3.6.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT 424
4.3.1.3.6.4 <Sicherheit> - RCT 429
4.3.1.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien - Gesamtpopulation 478
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung 486
4.3.1.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung 493
4.3.2 Weitere Unterlagen 500
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 500
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 500
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 502
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 503
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 504
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 506
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 506
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 506
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 507

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 507
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 507
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 508
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 509
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 509
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 509
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 509
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 509
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 510
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 510
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 511
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 511
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 512
4.4.2.1 Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation 513
4.4.2.2 Zusatznutzen basierend auf der Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung 519
4.4.2.3 Zusatznutzen basierend auf der Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung 522
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 523
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 525
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 525
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 525
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 525
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten..... 526
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 528
4.7 Referenzliste..... 530
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 544
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 561
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 568
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 588
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 613
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 648

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 29

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44

Tabelle 4-3: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in EMILIA in den Kategorien gesamt, weniger als 10 Patienten bzw. gleich oder mehr als 10 Patienten 74

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977) 89

Tabelle 4-10: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Time-to-Event Wirksamkeitsendpunkten 96

Tabelle 4-11: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Wirksamkeitsendpunkten mit Relativen Risiken 97

Tabelle 4-12: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Sicherheitsendpunkten 98

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Gesamtpopulation** 101

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation** 104

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung** 107

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977) , **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung** 110

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung** 113

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**... 116

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 125

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben>..... 128

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (finale konfirmatorische Analyse 2. Datenschnitt Juli 2012) 129

Tabelle 4-23: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 130

Tabelle 4-24: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 130

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> 133

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (finale konfirmatorische Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012)..... 135

Tabelle 4-27: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, konfirmatorische finale Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**..... 137

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen zum Ko-primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, konfirmatorische finale Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012) 139

Tabelle 4-29: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben festgestellt durch Prüfarzt> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**..... 141

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt Gesamtansprechrate> 142

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Gesamtansprechrate> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt Januar 2012)..... 143

Tabelle 4-32: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 145

Tabelle 4-33: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate festgestellt durch Prüfarzt> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA

(BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 146

Tabelle 4-34: Weitere Analysen zu<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977)mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 147

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> 148

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar / Juli 2012) 149

Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 151

Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 152

Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> 156

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression>in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar /Juli 2012) 156

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012, **Gesamtpopulation** 158

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> 161

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar /Juli 2012) 161

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 163

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> 165

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 166

Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 167

Tabelle 4-48: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 168

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> 169

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 170

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 171

Tabelle 4-52: Ergebnisse für< Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 172

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> 173

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 173

Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 175

Tabelle 4-56: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 176

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> 177

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 178

Tabelle 4-59: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 179

Tabelle 4-60: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 180

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> 181

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 182

Tabelle 4-63: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 183

Tabelle 4-64: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 184

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> 185

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 186

Tabelle 4-67: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 187

Tabelle 4-68: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 188

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> 189

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 189

Tabelle 4-71: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 191

Tabelle 4-72: Ergebnisse für< Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 193

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> 194

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)..... 195

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 197

Tabelle 4-76: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 200

Tabelle 4-77: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation** 202

Tabelle 4-78: Übersicht Subgruppenspezifikation und Verwendung im Dossier 216

Tabelle 4-79: Anzahl der post-hoc durchgeführten Interaktionstests 217

Tabelle 4-80: Interaktionstests: Zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus 218

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 221

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 224

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 227

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 230

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** 233

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 236

Tabelle 4-87: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 238

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 240

Tabelle 4-89: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 242

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 244

Tabelle 4-91: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 246

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE ≥Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 248

Tabelle 4-93: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 250

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 252

Tabelle 4-95: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 254

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 256

Tabelle 4-97: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 258

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 260

Tabelle 4-99: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 262

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation** 264

Tabelle 4-101: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 278

Tabelle 4-102: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 289

Tabelle 4-103: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale

konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 291

Tabelle 4-104: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 293

Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 294

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 295

Tabelle 4-107: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012 / Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 299

Tabelle 4-108: Ergebnisse für < Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 301

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 303

Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 305

Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 307

Tabelle 4-112: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 309

Tabelle 4-113: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 311

Tabelle 4-114: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 313

Tabelle 4-115: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 315

Tabelle 4-116: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 316

Tabelle 4-117: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung** 318

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 324

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 326

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 328

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 330

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 333

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 335

Tabelle 4-124: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse

während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 337

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 338

Tabelle 4-126: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)..... 340

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 341

Tabelle 4-128: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)..... 343

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE ≥Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 344

Tabelle 4-130: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 346

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 347

Tabelle 4-132: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 349

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 350

Tabelle 4-134: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 352

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 353

Tabelle 4-136: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 354

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** 356

Tabelle 4-138: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 371

Tabelle 4-139: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 383

Tabelle 4-140: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 385

Tabelle 4-141: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977)mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 387

Tabelle 4-142: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 388

Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 389

Tabelle 4-144: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 393

Tabelle 4-145: Ergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 395

Tabelle 4-146: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 396

Tabelle 4-147: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 398

Tabelle 4-148: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 400

Tabelle 4-149: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 402

Tabelle 4-150: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 404

Tabelle 4-151: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 406

Tabelle 4-152: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 407

Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 410

Tabelle 4-154: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung** 412

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2: „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 418

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) finale konfirmatorische Analyse, 1.

Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 420

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 422

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 424

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 427

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 429

Tabelle 4-161: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 431

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 432

Tabelle 4-163: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)..... 434

Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 435

Tabelle 4-165: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)..... 437

Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE ≥Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**..... 438

Tabelle 4-167: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 440

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**..... 441

Tabelle 4-169: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**) für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 442

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**..... 444

Tabelle 4-171: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 446

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**..... 447

Tabelle 4-173: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 449

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** 450

Tabelle 4-175: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012) 466

Tabelle 4-176: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Gesamtpopulation** 482

Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Gesamtpopulation**..... 485

Tabelle 4-178: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**..... 489

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977) 2. Datenschnitt – **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung** 492

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung** 495

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 2.Datenschnitt– **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung** 499

Tabelle 4-182: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche 500

Tabelle 4-183: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche 501

Tabelle 4-184: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 503

Tabelle 4-185: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 504

Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 504

Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 505

Tabelle 4-188: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 505

Tabelle 4-189: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 507

Tabelle 4-190: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 507

Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 508

Tabelle 4-192: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 510

Tabelle 4-193: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Gesamtpopulation** 513

Tabelle 4-194: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung** 520

Tabelle 4-195: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung** 522

Tabelle 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 524

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <EMILIA (BO21977)>; Datenquellen: Studienberichte EMILIA und zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie 614

Tabelle 4-198 (Anhang): Angabe von Gründen für Patienten, die die Studie beendet hatten bis Juli 2012 (CSR 01/2013) 645
Tabelle 4-199 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der EMILIA-Studie; Tabelle 3 aus CSR 08/2012 (CSR 08/2012) 646
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <EMILIA (BO21977> 648
Tabelle 4-201 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen 648

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 2: Studiendesign der EMILIA-Studie: Behandlungsarme und (CSR 01/2013) [116] 91

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben der **Gesamtpopulation**, 2. Datenschnitt (ITT Population; CSR 01/2013 S.24 und [79]) 132

Abbildung 4: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala – Differenzen der Anteile und KIs mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** [79] 154

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1.Datenschnitt, Januar 2012, **Gesamtpopulation** [79]) 159

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben in der **Teilpopulation 1**; 2.Datenschnitt ITT Population [79] 290

Abbildung 7: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala - Differenzen der Anteile und KIs mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** [79] 297

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1.Datenschnitt, Januar 2012, **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**; [79]) 300

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben in der **Teilpopulation 2**; 2.Datenschnitt ITT Population [79] 384

Abbildung 10: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala - Differenzen der Anteile mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 2. Datenschnitt Juli 2012 – – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** [79] 391

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1. Datenschnitt, Januar 2012, **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**; [79]) 394

Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche 501

Abbildung 13: Patientenfluss in der Studie, erster Datenschnitt 01/2012 (CSR 08/2012) 643

Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie, zweiter Datenschnitt 07/2012 (CSR 01/2013) . 644

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AEGT	Adverse Events Group Terms
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (akutes progressives Lungenversagen)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
BC	Breast Cancer (Brustkrebs)
BCS	Breast Cancer Subscale (Brustkrebsskala)
Cap	Capecitabin
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Datenbank für systematische Reviews)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Zentralregister für kontrollierte Studien)
CHF	Congestive Heart Failure (kongestive Herzinsuffizienz)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRC	Cardiac Review Committee
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computed Tomography (Computertomographie)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trial Registry (klinisches Studienregister)

DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DAS	Diarrhea Assessment Scale (patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
D.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DMC	Data Management Committee
E	Einschlusskriterium
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Erhebungsbogen)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
Evtl.	eventuell
EWB	Emotional Well-Being (emotionales Wohlbefinden)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer
FACT-B TOI-PFB	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
FISH	Fluoreszenz-InSitu-Hybridisierung
FWB	Functional Well-Being (funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Ggü.	gegenüber
GSK	GlaxoSmithKline
H2H-Vergleich	Head to Head Vergleich

HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
I.e.	Im Einzelnen
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC (2+ / 3+)	ImmunoHistoChemistry (2+ / 3+)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
Inkl.	Inklusive
INR	Internationale normalisierte Ratio
INV	Investigator (Prüfarzt)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Bewertungsgremium)
ITC	Indirect Treatment Comparison (indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LABC	Locally Advanced Breast Cancer (lokal fortgeschrittener Brustkrebs)
Lap	Lapatinib
LD	Longest Diameter (längster Durchschnitt)
LLN	Lower Limit of Normal (untere Grenze des Normalen)
Lt.	laut
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
LVSD	Left Ventricular Systolic Dysfunction (linksventrikuläre systolische Dysfunktion)
m^2	Quadratmeter
mBC	Metastastic Breast Cancer (metastasierter Brustkrebs)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für

	Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (klinisch relevanter Unterschied)
MTC	Mixed Treatment Comparison (gemischter Behandlungsvergleich)
m-TOR-Inhibitor	mammalian Target of Rapamycin Inhibitor (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
MUGA	Multiple Gated Acquisition Scan
N.A.	Not Applicable (nicht anwendbar)
NACT	Next-Line Anti-Cancer Therapy (nächste Krebstherapielinie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n.e.	Not evaluated / not evaluable (nicht ausgewertet / nicht auswertbar)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (magnetische Kernresonanz-Spektroskopie)
NRH	Nodular regenerative hyperplasia (noduläre Regenerative Hyperplasie)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pCR	Pathologic Complete Response
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PgR	Progesteron
PJ	Patientenjahre
Pla	Placebo
PPE	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, auch Hand-Fuß Syndrom
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PT	Preferred Term
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWB	Physical Well-Being (körperliches Wohlbefinden)
q3w	Every three weeks (alle drei Wochen)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
RRR	Reverses relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SAP	Safety Analysis Population (Sicherheitspopulation)
SAS	Statistical Analysis System
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQ	Standard MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (System Organ Klasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis(e)
SWB	Social / Family Well-Being (soziales / familiäres Wohlbefinden)
TBP	Treatment Beyond Progression (Therapie nach Progression)
T-DM1	Trastuzumab Emtansin
TNM	Tumor Node Metastasis
TOI	Trial Outcome Index
TOI-PFB	Trial Outcome Index—Physical / Functional / Breast
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis / Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalen)
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ist für Trastuzumab Emtansin (Intervention) zur Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Roche) für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen nachweisbar:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC
- Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC
- Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB)
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB)

Sicherheit:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)

Diese Fragestellung spiegelt die Sicht der Roche Pharma AG wider (Roche-Position), nach der Lapatinib in Kombination mit Capecitabin die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die gesamte Zulassungspopulation von Trastuzumab Emtansin darstellt. Wie in Modul 3.1

dargestellt, weicht die Sicht des G-BA dahingehend von der Roche-Position ab, dass er vier Subpopulationen mit jeweils unterschiedlicher ZVT vorsieht (G-BA–Position).

Im vorliegenden Dossier wird die Roche-Position mit Darstellung des Zusatznutzens für die gesamte Zulassungspopulation (Gesamtpopulation) gegenüber der ZVT Lapatinib plus Capecitabin sowie die G-BA–Position unterschieden. Der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wird analog der Roche-Position dargestellt und beansprucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.
E2	Intervention	Trastuzumab Emtansin lt. Zulassung
E3	Vergleichstherapie	ZVT aus Sicht von Roche („Roche-Position“) Lapatinib plus Capecitabin (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. Zweckmäßige Vergleichstherapie aus G-BA-Sicht („G-BA-Position“) a) Bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs: Strahlentherapie. b) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin c) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline: Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) d) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen: Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe.
E4	Endpunkte	Mortalität: · Gesamtüberleben (OS) Morbidität: · Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC · Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC · Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: · Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB) · Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB) Sicherheit: · Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) · Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) · Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE · Patienten mit UE ≥ Grad 3 · Patienten mit UE Grad 3 · Patienten mit UE Grad 4 · Patienten mit UE Grad 5 · Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und

		UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien
E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen, da diese bei onkologischen Indikationen in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.
E7	Sprache	Keine Einschränkung.
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister).

Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wird (= Ausschlusskriterium).

Datenquellen

Nach Prüfung aller verfügbaren Unterlagen wurde die Bewertung auf Grundlage der EMILIA-Studie vorgenommen. Für diese randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design lagen das Studienprotokoll, die Studienberichte für zwei Auswertungszeitpunkte Januar 2012 und Juli 2012 sowie zusätzliche Auswertungen vor, die entsprechend der Vorgaben aus den G-BA Beratungsgesprächen vom 06.03.2013 und 31.05.2013 durchgeführt wurden. In der EMILIA-Studie wurden 991 Patienten im Verhältnis 1:1 auf Lapatinib plus Capecitabin (Lap+Cap Arm; n = 496 Patienten) und Trastuzumab Emtansin (T-DM1 Arm; n = 495 Patienten) randomisiert.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen Die Bewertungskriterien entsprachen den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Im ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie als bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls bestimmt. Würde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, würden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet. Die Bewertung wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft, evtl. Diskrepanzen in der Bewertung durch Diskussion konsentiert.

Informationssynthese und -analyse

Auf Basis der Angaben in den Studienberichten inkl. evtl. Addenda werden alle Detail-informationen zu Studiendesign und Ergebnissen extrahiert und entsprechend der Vorgaben im Dossier dokumentiert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet

(Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen werden pro Endpunkt in gesonderten Kapiteln dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studienpopulation der EMILIA-Studie umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Es wurden 991 Patienten in die Studie eingeschlossen und, im Verhältnis 1:1, 496 Patienten zu Lapatinib plus Capecitabin und 495 Patienten zu Trastuzumab Emtansin randomisiert.

Aus Sicht von Roche ist die Behandlung mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin anzusehen. Die Roche-Position weicht hier von der Position des G-BA ab, die vier unterschiedliche ZVTen vorsieht:

a) Bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs: **Strahlentherapie**.

Eine gesonderte Betrachtung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs und der durch den G-BA definierten ZVT Strahlentherapie erfolgt nach Abwägung aus folgendem Grund nicht: Bei diesen Patienten liegt nach multimodaler Primärtherapie, die in der Regel eine Strahlentherapie einschließt, eine vergleichbare palliative Therapiesituation wie bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom vor, in der eine systemische Therapie als indiziert angesehen wird.

b) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: **Lapatinib in Kombination mit Capecitabin**

Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, Taxan und Anthrazyklin erhalten haben, werden gegen die Kombination Lapatinib und Capecitabin, wie durch den G-BA empfohlen, dargestellt.

c) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline: **Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)** oder d) bei Patientinnen, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen: **Patientenindividuell bestimmte Therapie** unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe.

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und Taxan, jedoch ohne Anthrazyklin erhalten haben, wird abweichend von den Festlegungen des G-BA die Kombination Lapatinib und Capecitabin als ZVT herangezogen. Dies geschieht aus folgenden Gründen:

- Eine weitere Unterscheidung von Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline wird nicht vorgenommen, da sich insbesondere beim HER2-positiven Mammakarzinom die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht ausschließlich nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline richtet. So wird eine Entscheidung gegen Anthrazykline auch bewusst nach Abwägung potentieller Risiken wie z.B. Kardiomyopathie oder späterer Leukämie getroffen.

- Eine Therapie ohne zielgerichtete Anti-HER2-Komponente, wie dies die vom G-BA bestimmte ZVT Anthrazykline darstellt, ist nach Auffassung von Roche nicht als adäquate ZVT für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom anzusehen. Unabhängig davon, ob eine Anthrazyklinvortherapie stattgefunden hat oder nicht, ist nach den Leitlinien die zielgerichtete Therapie gegen HER2 auch nach Progression auf eine vorangegangene Trastuzumab-Vorbehandlung die Basis der systemischen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms.

  Darüber hinaus ist in der Fachinformation für Trastuzumab Roche festgehalten: „Da die Halbwertszeit von Trastuzumab 28-38 Tage beträgt, kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 27 Wochen im Kreislauf befinden. Patienten, die nach Absetzen von Herceptin Anthrazykline erhalten sind wahrscheinlich einem erhöhtem Risiko für kardiale Dysfunktionen ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.“ Damit sind Anthrazykline in der zweiten Therapielinie nach Progress unter Trastuzumab Roche nicht indiziert. Eine Therapiepause von 27 Wochen ist bei einer Patientin, die bis zum Progress Trastuzumab Roche erhalten hat und nun einer weiteren Therpaie bedarf, nicht möglich.

Wie in Modul 3.1 des vorliegenden Dossiers begründet, bildet diese Aufteilung der Zielpopulation nach Auffassung von Roche keine in der klinischen Realität existierenden Subpopulationen mit unterschiedlichen Therapieerfordernissen und Therapiestandards ab. Für Roche bilden alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet die einheitlich zu behandelnde Zielpopulation für T-DM1.

Aus der EMILIA-Studie lassen sich Aussagen zu T-DM1 hinsichtlich folgender Vergleichstherapien und Populationen ableiten:

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (**Gesamtpopulation nach Roche-Position**).

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, einem Taxan und Anthrazyklinen erhalten haben (**G-BA-Position b)**).

Daten für direkte Vergleiche mit den vom G-BA bestimmten ZVTen **a), c) und d)** lassen sich aus der EMILIA-Studie damit nicht ableiten. Obwohl aus Roche Sicht die G-BA Position nicht dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens entspricht, wurde aus Gründen der Vollständigkeit zusätzlich die Möglichkeit indirekter Vergleiche mit der ZVT der G-BA Position geprüft.

Im vorliegenden Dossier werden entsprechend zwei Positionen unterschieden:

Roche-Position:

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben – nachfolgend als „**Gesamtpopulation**“ bezeichnet – vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.

G-BA – Position:

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie **Anthrazykline**, Taxane und Trastuzumab enthaltend – nachfolgend als „**Teilpopulation 1**“ bezeichnet – vs. Lapatinib plus Capecitabin.

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, **jedoch ohne Anthrazykline** – nachfolgend als „**Teilpopulation 2**“ bezeichnet – vs. Lapatinib plus Capecitabin.

Damit werden, im weiteren Verlauf des Dossiers, auf Basis eines direkten Vergleichs mittels der randomisierten, kontrollierten EMILIA-Studie, 3 Populationen mit entsprechender ZVT dargestellt. Der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wird analog der Roche-Position für die Gesamtpopulation beansprucht (Roche-Position); die G-BA-Position wird aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, jedoch gesondert.

Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation:

Gesamtpopulation

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 32 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab ein HR von 0,65 (95 % KI [0,55; 0,77]; p < 0,0001), verbunden mit einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 6,4 Monate im Lap+Cap-Arm auf 9,6 Monate im T-DM1-Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 30,8 % unter Lap+Cap auf 43,6 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0002).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 92,8 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,1 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 27,64 %, p <0,0001) und signifikant weniger Patienten eine „moderate“ (0 % vs. 6 %) und „schwerwiegende Diarrhö“ (0,4 % vs. 3.7 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis Symptomprogression war unter T-DM1 mit 7,1 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,6 Monate) (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,95]; p = 0,0121) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,12; 95 % KI [0,99; 1,27]; p = 0,0782).

Sicherheit

- **Unerwünschte Ereignisse:** 96,7 % (n = 474) der Patienten unter T-DM1 vs. 98 % (n = 478) unter Lap+Cap (RR = 0,99; 95 % KI [0,97; 1.01]; p = 0,2373).
- **SUE**: 17,6 % (n = 86) der Patienten unter T-DM1 vs. 19,5 % (n = 95) unter Lap+Cap (RR = 0,90; 95 % KI [0,69; 1,17]; p = 0,4407).
- **Behandlungsabbruch wegen UE**: 7,1 % (n = 35) der Patienten unter T-DM1 vs. 12,3% (n = 60) unter Lap+Cap (RR = 0,58; 95 % KI [0,39; 0,865]; p = 0,0074).
- **UE ≥ Grad 3**: 44,5 % (n = 218) der Patienten unter T-DM1 vs. 59,6 % (n = 291) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 % KI [0,66; 0,84]; p < 0,0001).
- **UE Grad 3**: 37,3 % (n = 183) der Patienten unter T-DM1 vs. 53,1 % (n = 259) unter Lap+Cap (RR = 0,70; 95 % KI [0,61; 0.81]; p < 0,0001).
- **UE Grad 4:** 6,5 % (n = 32) der Patienten unter T-DM1 vs. 5,5 % (n = 27) unter Lap+Cap (RR = 1,18; 95 % KI [0,72; 1,94]; p = 0,5128).
- **UE Grad 5:** 0,6 % (n = 3) der Patienten unter T-DM1 vs. 1,0 % (n = 5) unter Lap+Cap (RR = 0,60; 95 % KI [0,14; 2,49]; p = 0,4791).

Folgende ausgewählte UE traten unter T-DM1 signifikant häufiger als unter Lap+Cap auf, waren aber meist im Schweregrad leicht bis moderat: Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

Der patientenrelevante Vorteil der T-DM1-Therapie zeigt sich auch darin, dass im T-DM1 Arm (5,5 %) die Therapie seltener auf Wunsch des Patienten abgebrochen wurde als im Lap+Cap Arm (9,7 %).

Neben einer Steigerung der Effektivität wurde T-DM1 entwickelt, um die schweren und Therapie limitierenden UEs der systemischen Chemotherapie zu reduzieren. So zeigte sich besonders bei den patientenrelevanten UE Grad 3, UE ≥ Grad 3 sowie UE-bedingten Behandlungsabbrüchen ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Bei den Endpunkten UE, SUE, UE Grad 4 und 5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

Die Teilpopulation 1 beinhaltet 302 Patienten im Lap+Cap Arm und 303 im T-DM1 Arm, also insgesamt 605 Patienten, somit 61 % aller Patienten der EMILIA-Studie.

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 30 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,70; 95 % KI [0,53; 0,92]; p = 0,0098). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 7,2 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab ein HR von 0,69 (95 % KI [0,55; 0,85]; p < 0,0007), verbunden mit einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 6,9 Monate im Lap+Cap-Arm auf 9,0 Monate im T-DM1-Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 31,6 % unter Lap+Cap auf 43,4 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0089).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 91,8 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,0 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 26,73 %, p <0,0001) und weniger Patienten eine „moderate“ (0 % vs. 6,3 %) und „schwerwiegende Diarrhö“ (0 % vs. 3,5 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis Symptomprogression war unter T-DM1 mit 5,7 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,9 Monate) (HR = 0,81; 95 % KI [0,65; 1,02]; p = 0,0723) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,05; 95 % KI [0,89; 1,22]; p = 0,5784).

Sicherheit

- **Unerwünschte Ereignisse:** 96,0 % (n = 288) der Patienten unter T-DM1 vs. 97,3 % (n = 289) unter Lap+Cap (RR = 0,99; 95 % KI [0,96; 1,02]; p = 0,375).
- **SUE**: 19,0 % (n = 57) der Patienten unter T-DM1 vs. 19,5 % (n = 58) unter Lap+Cap (RR = 0,97; 95 % KI [0,70; 1,35]; p = 0,8699).
- **Behandlungsabbruch wegen UE**: 7,0 % (n = 21) der Patienten unter T-DM1 vs. 11,4 % (n = 34) unter Lap+Cap (RR = 0,61; 95 % KI [0,36; 1,03]; p = 0,0636).
- **UE ≥ Grad 3**: 42,7 % (n = 128) der Patienten unter T-DM1 vs. 57,9 % (n = 172) unter Lap+Cap (RR = 0,74; 95 % KI [0,63; 0,87]; p < 0,0002).
- **UE Grad 3**: 34,7 % (n = 104) der Patienten unter T-DM1 vs. 51,5 % (n = 153) unter Lap+Cap (RR = 0,67; 95 % KI [0,56; 0.81]; p < 0,0001).
- **UE Grad 4: 7**,7 % (n = 23) der Patienten unter T-DM1 vs. 5,1 % (n = 15) unter Lap+Cap (RR = 1,52; 95 % KI [0,81; 2,85]; p = 0,1944).
- **UE Grad 5:** 0,3 % (n = 1) der Patienten unter T-DM1 vs. 1,3 % (n = 4) unter Lap+Cap (RR = 0,25; 95 % KI [0,03; 2,20]; p = 0,2105).

Folgende ausgewählte UE traten unter T-DM1 häufiger als unter Lap+Cap auf, waren aber meist im Schweregrad leicht bis moderat: Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

Insgesamt zeigte sich besonders bei den patientenrelevanten UE, wie UE Grad 3 und UE ≥ Grad 3 ein statistisch signifikanter Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Bei den Endpunkten UE, SUE, UE-bedingten Behandlungsabbrüchen, UE Grad 4 und 5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

Die Teilpopulation 2 beinhaltet 194 Patienten im Lap+Cap Arm und 192 im T-DM1 Arm, also insgesamt 386 Patienten, folglich 39 % der Patienten der EMILIA-Studie.

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 33,0 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,67; 95 % KI [0,45; 0,98]; p = 0,0377). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 3,0 Monate auf 29,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab ein HR von 0,63 (95 % KI [0,47; 0,79]; p = 0,001), verbunden mit einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 5,6 Monate im Lap+Cap-Arm auf 9,9 Monate im T-DM1-Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 29,7 % unter Lap+Cap auf 43,8 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0099).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 94,4 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,3 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 29,06 %, p < 0,0001) und weniger Patienten eine „moderate“ (0 % vs. 5,3 %) und „schwerwiegende Diarrhö“ (0,9 % vs. 4,0 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis Symptomprogression war unter T-DM1 mit 8,3 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,3 Monate) (HR = 0,78; 95 % KI [0,58; 1,05]; p = 0,0932) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,26; 95 % KI [1,02; 1,56]; p = 0,0323).

Sicherheit

- **Unerwünschte Ereignisse:** 97,9 % (n = 186) der Patienten unter T-DM1 vs. 99 % (n = 189) unter Lap+Cap (RR = 0,99; 95 % KI [0,96; 1,015]; p = 0,4077).
- **SUE**: 15,3 % (n = 29) der Patienten unter T-DM1 vs. 19,4 % (n = 37) unter Lap+Cap (RR = 0,79; 95 % KI [0,51; 1,23]; p = 0,2912).
- **Behandlungsabbruch wegen UE**: 7,4 % (n = 14) der Patienten unter T-DM1 vs. 13,6 % (n = 26) unter Lap+Cap (RR = 0,54; 95 % KI [0,29; 1,00]; p = 0,0515).
- **UE ≥ Grad 3**: 47,4 % (n = 90) der Patienten unter T-DM1 vs. 62,3 % (n = 119) unter Lap+Cap (RR = 0,76; 95 % KI [0,63; 0,92]; p = 0,0039).

- **UE Grad 3**: 41,6 % (n = 79) der Patienten unter T-DM1 vs. 55,3 % (n = 106) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 % KI [0,61; 0,93]; p = 0,0073).

- **UE Grad 4:** 4,7 % (n = 9) der Patienten unter T-DM1 vs. 6,3 % (n = 12) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 % KI [0,33; 1,75]; p = 0,5102).

- **UE Grad 5:** 1,1 % (n = 2) der Patienten unter T-DM1 vs. 0,5 % (n = 1) unter Lap+Cap (RR = 2,01; 95 % KI [0,18; 22,0]; p = 0,5672).

Folgende ausgewählte UE traten unter T-DM1 häufiger als unter Lap+Cap auf, waren aber meist im Schweregrad leicht bis moderat: Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

Insgesamt zeigte sich besonders bei den patientenrelevanten UE, wie UE Grad 3 und UE $\geq$ Grad 3 ein statistisch signifikanter Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Bei den Endpunkten UE, SUE, UE-bedingten Behandlungsabbrüchen, UE Grad 4 und 5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen (Gesamtpopulation)

Die Nachweise für Zusatznutzen basieren auf der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie EMILIA (BO21977) mit 991 Patienten. Die Studie erfüllt alle Anforderungen, um bereits mit einer Studie die Ergebnissicherheit für einen Beleg zu erreichen. Daher sind die Anforderungen an die Ergebnissicherheitskategorie „Beleg“ für einen Zusatznutzen erfüllt.

Es finden sich weder in der medizinischen Rationale noch in der EMILIA-Studie Hinweise, die eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung nahelegen. Dies unterstützt damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation:

Mortalität

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens bildet, neben dem Erhalt der Lebensqualität, das wichtigste Therapieziel in der palliativen Therapie. Unter Trastuzumab Emtansin (T-DM1) wurde das Sterberisiko vs. Lap+Cap um 32 % (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006) signifikant reduziert. Das mediane Gesamtüberleben wird durch T-DM1 vs. Lap+Cap um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Das mit T-DM1 erreichte Gesamtüberleben liegt deutlich über dem, was für die üblichen Therapieoptionen des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms nach Trastuzumab-Vorbehandlung gezeigt werden konnte und erreicht eine Größenordnung, die bisher nur für nicht anti-HER2-vortherapierte Patienten gezeigt werden konnte.

Dies entspricht einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung der Überlebensdauer, d.h. einem **erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben für T-DM1**.

Morbidität

T-DM1 steigert das **progressionsfreie Überleben** (PFS) signifikant um 35 % (HR = 0,65; 95 % KI [0,55; 0,77]; p < 0,0001), und verlängert das mediane PFS im Vergleich zu Lap+Cap um 3,2 Monate auf 9,6 Monate. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim PFS**.

Zudem erzielt T-DM1 vs. Lap+Cap bei der **Gesamtansprechrate** (**ORR**) eine signifikante Verbesserung um 12,7 % (von 30,8 % auf 43,6 %; p = 0,0002). Diese deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtansprechrate**.

Unter T-DM1 berichteten 27,64 % mehr Patienten in der Diarrhö Bewertungsskala (DAS) „keine Diarrhö“, 6,0 % weniger „moderate“ und 3,3 % weniger „schwerwiegende Diarrhö“ im Vergleich zu Lap+Cap. Dies ist ein patientenrelevanter Unterschied in der Morbidität und als **beträchtlicher Zusatznutzen für das patientenberichtete Symptom Diarrhö** zu beurteilen.

Lebensqualität

Die Zeit bis zur patientenberichteten Symptomprogression wurde unter T-DM1 klinisch relevant auf 7,1 Monate (vs. 4,6 Monate unter Lap+Cap) verlängert (HR = 0,80; p = 0,0121). Zudem erreichten mit 55,3 % unter T-DM1 numerisch mehr Patienten eine patientenberichtete klinische Verbesserung der Symptome als unter Lap+Cap (49,4 %; p = 0,078). Dies entspricht einer im palliativen Setting des HER2+-Mammakarzinoms bisher noch nicht gezeigten signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan im Vergleich zur Standardtherapie. Die Therapie mit T-DM1 resultiert daher in einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität**.

Unerwünschte Ereignisse

Das Risiko eines **Behandlungsabbruches wegen UE** wurde unter T-DM1 signifikant um 42 % reduziert (RR = 0,58; p = 0,0074), das Risiko des Auftretens eines **UE ≥ Grad 3** wurde um 25 % (RR = 0,75; p < 0,0001) und das Risiko des Auftretens eines **UE vom Grad 3** um 30 % (RR = 0,70; p < 0,0001) signifikant reduziert im Vergleich zu Lap+Cap.

Bei der Betrachtung **ausgewählter UE** zeigte sich unter T-DM1 ein signifikant häufigeres Auftreten der Ereignisse Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen und Fatigue. Diese Ereignisse waren meist leicht oder moderat (Grad 1-2), reversibel und können durch regelmäßige (Labor-)Kontrollen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Signifikant seltener vs. Lap+Cap traten Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf.

In der **Gesamtschau** ist das **Sicherheitsprofil** von T-DM1 bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan günstiger als das von Lap+Cap zu bewerten. Es ist eine erhebliche Verbesserung der Verträglichkeit festzustellen. Unter T-DM1 treten erheblich weniger schwere Nebenwirkungen auf und es kommt erheblich seltener zum Behandlungsabbruch aufgrund UE. Vergleichbare Ergebnisse liegen für die im Therapiegebiet üblichen angewandten Therapien nicht vor. Die Forderung der AM-NutzenV nach einer weitgehenden Vermeidung schwerer Nebenwirkungen wird von T-DM1 erfüllt. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse**.

Zusammengefasst sollte eine palliative Therapie eine Lebensverlängerung bei langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden erreichen.

Für einen erheblichen Zusatznutzen fordert die VerfO/AM-NutzenV eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung

des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, einer Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Therapie mit T-DM1 resultiert in einer klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie in einer beträchtlichen Erhöhung der Gesamtansprechrate und beträchtlichen Verbesserung der Diarrhö. Dies geht einher mit einer erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erheblichen Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie, vor allem durch Vermeidung schwerer UE.

Eine Verbesserung des Zusatznutzens über alle patientenrelevanten Dimensionen in einem Ausmaß, wie für T-DM1 gezeigt, ist für eine systemische onkologische Therapie bisher nicht nachgewiesen worden. **In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für T-DM1 als „erheblich“ mit der Aussagesicherheit „Beleg“ zu bewerten**.

Die Ergebnisse in der Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen in den Teilpopulationen 1 und 2, deren Zusammenlegung durch die Analyse der Effektmodifikatoren Anthrazyklinvorbehandlung Ja / Nein bestätigt wurde. Die Anthrazyklinvorbehandlung war somit keine Determinante für das Ausmaß des Therapieerfolges. **Daher beansprucht Roche den erheblichen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.**

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ist für Trastuzumab Emtansin (Intervention) zur Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (Studientypen) im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Roche) für folgende Endpunkte ein Zusatznutzen nachweisbar:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC
- Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC
- Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB)
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB)

Sicherheit:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)

Diese Fragestellung spiegelt die Position der Roche Pharma AG wider (Roche-Position), nach der Lapatinib in Kombination mit Capecitabin die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die gesamte Zulassungspopulation von Trastuzumab Emtansin darstellt. Wie in Modul 3.1

dargestellt, weicht die Position des G-BA dahingehend ab, dass für die Gesamtpopulation vier unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVTen) bestimmt wurden (G-BA – Position). Zusätzlich zur Roche-Position wird vollständigkeitshalber die G-BA – Position berücksichtigt, d.h. ein Vergleich von Trastuzumab Emtansin gegenüber den durch den G-BA definierten ZVTen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die folgende Tabelle gibt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienauswahl wieder. Nähere Erläuterungen zu den einzelnen Punkten finden sich unterhalb der Tabelle.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.
E2	Intervention	Trastuzumab Emtansin laut Zulassung.
E3	Vergleichstherapie	<u>ZVT aus Sicht von Roche („Roche-Position“)</u> Lapatinib plus Capecitabin (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht G-BA („G-BA-Position“)</u> a) Bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs: Strahlentherapie. b) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin c) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline: Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) d) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen: Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe.
E4	Endpunkte	Mortalität: · Gesamtüberleben (OS) Morbidität: · Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch IRC · Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch IRC · Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität: · Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB) · Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB) Sicherheit: · Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) · Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) · Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE · Patienten mit UE ≥ Grad 3 · Patienten mit UE Grad 3 · Patienten mit UE Grad 4 · Patienten mit UE Grad 5 · Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)
E5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien

E6	Studiendauer	Keine Einschränkungen, da diese bei onkologischen Indikationen in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.
E7	Sprache	Keine Einschränkung.
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht, Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus Studienregister).

Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wird (= Ausschlusskriterium).

Patientenpopulation

Aus Sicht der Roche Pharma AG (Roche-Position) umfasst die relevante Population „Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben“ (Gesamtpopulation). Hingegen beinhaltet die G-BA–Position vier Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) wie unter „Intervention und Vergleichstherapie“ dargestellt.

Gemäß IQWiG ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population erfüllt, „wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten dieses Indikationsgebiet vorliegt.“ [1] Die Auswirkungen auf das Verzerrungspotential wurden ggf. im Rahmen der zugehörigen Bewertung auf Studienebene berücksichtigt.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention ist Trastuzumab Emtansin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. [2] Aus Sicht von Roche ist die Behandlung mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin als ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin anzusehen.

Die Roche-Position weicht hier von der Position des G-BA ab, die vier Teilpopulationen mit unterschiedlicher ZVT vorsieht.

Wie in Modul 3.1 des vorliegenden Dossiers begründet, bildet diese Aufteilung der Zielpopulation nach Auffassung von Roche keine in der klinischen Realität existierenden Subpopulationen mit unterschiedlichen Therapieerfordernissen und Therapiestandards ab. Sie

widerspricht auch in Bezug auf alle maßgeblichen Therapieleitlinien dem Stand der medizinischen Erkenntnis. [3]

Für Roche stellen alle Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs und Progression nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und Taxan die einheitlich zu behandelnde Zielpopulation für Trastuzumab Emtansin dar (Gesamtpopulation). Der positive HER2-Status ist nach dem Verständnis von Roche nach den aktuellen Leitlinien und nach dem Stand des medizinischen Wissens die relevante Therapiedeterminante. Darüber hinaus bestimmen nur noch die Trastuzumab-basierte Vortherapie und die palliative Zielsetzung die Therapie der Patienten im Anwendungsgebiet. Das vom G-BA angewandte Differenzierungsmerkmal „Anthrazyklin-Vorbehandlung“ gilt nicht für die palliative Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms (vgl. Modul 3.1 / Modul 4.3.2.1). [4-8]

Dennoch wird die G-BA-Position wie folgt im Dossier berücksichtigt:

a) Bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs: **Strahlentherapie**.

Eine gesonderte Betrachtung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs und der durch den G-BA definierten ZVT Strahlentherapie erfolgt nach Abwägung aus folgendem Grund nicht. Bei diesen Patienten liegt nach multimodaler Primärtherapie, die in der Regel eine Strahlentherapie einschließt, eine vergleichbare palliative Therapiesituation wie bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom vor, in der eine systemische Therapie als indiziert angesehen wird. [7-9]

b) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: **Lapatinib in Kombination mit Capecitabin**

Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, Taxan und Anthrazyklin erhalten haben, werden gegen die Kombination Lapatinib und Capecitabin, wie durch den G-BA empfohlen, dargestellt.

c) Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline: **Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)** oder d) bei Patientinnen, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen: **Patientenindividuell bestimmte Therapie** unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe.

Bei Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und Taxan, jedoch ohne Anthrazyklin erhalten haben, wird abweichend von den Festlegungen des G-BA die Kombination Lapatinib und Capecitabin als ZVT herangezogen. Dies geschieht aus folgenden Gründen:

- Eine weitere Unterscheidung von Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline wird nicht vorgenommen, da sich insbesondere beim HER2-positiven Mammakarzinom die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Anthrazyklinen nicht ausschließlich nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline richtet. So wird eine Entscheidung gegen Anthrazykline auch bewusst nach Abwägung potentieller Risiken wie z.B. Kardiomyopathie oder späterer Leukämie getroffen. [4-7;10]

- Eine Therapie ohne zielgerichtete Anti-HER2-Komponente, wie dies die vom G-BA bestimmte ZVT Anthrazykline darstellt, ist nach Auffassung von Roche nicht als adäquate ZVT für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom anzusehen. Unabhängig davon, ob eine Anthrazyklinvortherapie stattgefunden hat oder nicht, ist nach den Leitlinien die zielgerichtete Therapie gegen HER2 auch nach Progression auf eine vorangegangene Trastuzumab-Vorbehandlung die Basis der systemischen Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms. [4-8] Zytostatika werden für die systemische Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms als zusätzliche mögliche Therapiekomponente angesehen. [4-8] Die Therapie mit Lapatinib und Capecitabin wird explizit als Therapie nach Trastuzumab-Vorbehandlung empfohlen. [4;6-8]

Trotz der unterschiedlichen Auffassung von Roche hinsichtlich der adäquaten ZVT wird eine Darstellung von Trastuzumab Emtansin vs. folgenden durch den G-BA bestimmten ZVTen aus Gründen der Vollständigkeit geprüft:

- Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline.

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen.

Im vorliegende Dossier werden nachfolgend zwei Positionen unterschieden: Zum einen die Roche-Position mit Darstellung des Zusatznutzens für die gesamte Zulassungspopulation (Gesamtpopulation) vs. der ZVT Lapatinib in Kombination mit Capecitabin sowie die G-BA–Position.

Der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wird analog der Roche-Position dargestellt und beansprucht.

Endpunkte

Der Nachweis des Zusatznutzens soll auf Basis patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss im 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO

der Morbidität, Mortalität bzw. der Lebensqualität und den unerwünschten Wirkungen zugeordnet werden können. [11] Studien, die für die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant waren, mussten mindestens einen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte enthalten:

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC
  - Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC
  - Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB)
  - Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB)
- Sicherheit:
  - Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
  - Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
  - Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE
  - Patienten mit UE ≥ Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 4
  - Patienten mit UE Grad 5
  - Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)

Studientyp

Randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs) und systematischen Übersichtsarbeiten von RCTs wird der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenz-klassifizierung siehe 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 VerfO. [1;11] Es wurden daher ausschließlich Studien mit diesem Design in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiendauer

Die Studiendauer stellt bei onkologischen Indikationen keine unabhängige Größe dar, weil sie vom Auftreten der Ereignisse bestimmt wird. Daher erfolgten keine Einschränkungen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- Medline
- Embase
- Embase Alert
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Suchsyntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Dieser basierte für die Datenbanken Medline, Embase und Embase Alert auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suche nach den Vorgaben des G-BA in Anhang 4-A1 auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Die Datenbanken Medline, Embase und Embase Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest abgefragt (http://search.proquest.com/professional/advanced), die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced). Die verwendete Suchsyntax und Suchalgorithmen, sowie die sich daraus ergebenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 detailliert aufgelistet. Die bibliographische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 02.10.2013 und am 03.10.2013 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Die Möglichkeit indirekter Vergleiche mit den ZVTen „Anthrazykline“ und „Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe“ wurden in den vom G-BA angegebenen Teil-populationen „nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline“ und „nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen“ geprüft. Hierfür wurde eine systematische Recherche nach geeigneten klinischen Studien durchgeführt.

Basierend auf den Vorgaben des G-BA wurden Suchstrategien spezifisch für verschiedene Datenbanken entwickelt. Dabei wurden Schlüsselwörter an die jeweilige Datenbank angepasst. Ziel war es, relevante Arbeiten zu identifizieren, die Patienten mit HER2-positiven, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einschlossen, welche eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben.

Bei der Verwendung von Suchfiltern, wie etwa Wong (2006) zur Identifikation von RCTs wird auf die zugrundeliegenden Arbeiten verwiesen. In den Suchstrategien erfolgte eine Beschränkung auf klinische Studien. Es erfolgte keine Beschränkung anhand von Sprache oder Publikationsstatus.

Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4A2 berichtet.

Die folgenden Datenbanken wurden für den Zeitraum zwischen Beginn der Datenbank bis einschließlich 27.06.2013 durchsucht (Eine Aktualisierung der Recherche wurde am 01.10.2013 durchgeführt):

- Medline (OvidSP): 1946-2013/09/wk 3
- Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations (OvidSP): bis zum 2013/09/303
- Medline Daily Update (OvidSP): bis zum 2013/09/30
- Embase (OvidSP): 1974-2013/09/30
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley): 2013/ Issue 9
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley): 2013/Issue 9
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Wiley): 2013/Issue 3
- Health Technology Assessment Database (HTA) (Wiley): 2013/Issue 3

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<u>Suche nach RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel</u>

In einer systematischen Suche wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund durchsucht. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde mit den folgenden Suchbegriffen nach klinischen Studien gesucht: “(RO 5304020) OR (RO5304020) OR

(RG3502) OR (R3502) OR (RG-3502) OR (R-3502) OR (Pro-132365) OR (PRO132365) OR (TDM-1) OR (T-DM1) OR (T-DM-1) OR (TrastuzumabDM1) OR (Trastuzumab Emtansine) OR (Trastuzumab Emtansin) OR (Trastuzumab-emtansine) OR (Trastuzumab-emtansin) OR (Trastuzumab-DM1) OR (Trastuzumab DM1) OR (Trastuzumab-MCC-DM1) OR (Trastuzumab MCC DM1) OR (Trastuzumab-DM-1) OR (Trastuzumab-MCC-DM-1) OR (trastuzumab-mertansine) OR (trastuzumab-maytansinoid-conjugate) OR (Kadcyla)". Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 05.10.2013 (ICTRP) und am 14.11.2013. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Es wurde ebenfalls in der Roche-Datenbank „Roche Trials Database: Clinical Trial Protocol Registry and results database" am 14.11.2013 in der Rubrik „Product" aus den verfügbaren Listeneinträgen der relevante Eintrag „Trastuzumab Emtansine, RO5304020" durchsucht.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in **Anhang 4-B1**.

Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Zusätzliche Suchen wurden durchgeführt, um laufende und abgeschlossene Studien zu identifizieren. Dazu wurden folgende Quellen durchsucht:

· NIH ClinicalTrials.gov (Internet): bis zum 01.10.2013 (http://www.clinicaltrials.gov)

· Clinicaltrialsregister.eu (Internet): ab 2004 bis zum 01.10.2013 (http://www.clinicaltrialsregister.eu)

· PharmNetBund (Internet): bis zum 01.10.2013 (http://pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)

· WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Internet) : bis zum 01.10.2013 (http://www.who.int/ictrp/en)

· GSK Clinical Study Register: bis zum 01.10.2013 (http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/)

· Roche Trials Database: bis zum 01.10.2013 (http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2)

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in **Anhang 4-B2**.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion). Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Erstens der Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und zweitens der darauf basierenden Bewertung des Verzerrungspotenzials (studienbezogen und endpunktspezifisch). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Bewertung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Kriterien zur Bewertung entsprachen den Vorgaben der Verfahrensordnung (siehe Anhang 4-F). [11]

Dazu wurden vom IQWiG und unter 4.2.4 genannte allgemeine und für randomisierte Studien spezifische endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

Das Verzerrungspotenzial wurde als entweder „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wurde davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene würde die Gesamtaussage der Studie in Frage gestellt, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen geführt hätte.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt. Würde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, würden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf Basis der Angaben in den Studienberichten inkl. evtl. Addenda und zusätzlichen Analysen werden alle Detailinformationen zu Studiendesign und Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studien werden nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt (siehe Anhang 4-E des Dossiers).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Dossier werden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Anzahl randomisierter Patienten, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie primären und sekundären Zielkriterien beschrieben. Darüber hinaus wird die krankheitsspezifische Therapie in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Patienten werden durch folgende Merkmale charakterisiert: Demografische Daten (Tabelle 4-13, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-17), Krankheitscharakteristika (Tabelle 4-14, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-18), Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang 4-E) und weitere Charakteristika. Daneben werden Details zur Intervention und Vergleichstherapie erfasst (Tabelle 4-9).

Nachfolgend werden die ausgewählten Endpunkte bezüglich ihrer Operationalisierung und soweit erforderlich der Validität beschrieben und hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz bewertet:

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung des Endpunkts). Die detaillierten Auswertungen pro Endpunkt werden pro Endpunkt in gesonderten Kapiteln dargestellt.

Folgende Endpunkte wurden ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

Gesamtüberleben (overall survival, OS) wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA / FDA: „time from randomization to death from any cause“).

· Morbidität:

  o Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC

Das progressionsfreie Überleben (bewertet durch IRC) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (bewertet durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC)) oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.

Für die Europäische Zulassungsbehörde stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang. Sie sieht progressionsfreies Überleben als eigenständigen klinisch relevanten Endpunkt, auch wenn keine Verbesserung des Überlebens gezeigt wird, weil der Aufschub des Eintretens oder der Verschlechterung von Symptomen wichtig sei. Wörtlich heißt es dazu im Sitzungsprotokoll der CHMP Scientific Advisory Group vom 27.12.2012: „the view is maintained that an improvement in PFS is a less important but still clinically relevant endpoint *per* se (even in the absence of a documented improvement in OS but provided that there is no detriment in terms of OS). This is justified based on the importance of delaying the onset or worsening symptoms and the need for next–line therapy that are often associated with progression". [12]

Auch nationale und internationale Fachgesellschaften betrachten PFS als relevanten Endpunkt, der zu Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Sie sehen in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine standardisierte und in Kombination mit einer Beurteilung durch unabhängige verblindete Reviewer robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs. Das gelte insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können. [13;14] Im Zuge der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen. [13;15]

Unter bestimmten Voraussetzungen sieht auch der G-BA im progressionsfreien Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt. So sei zwar aus der Tumorprogression, allein auf Basis bildgebender Verfahren festgestellt, noch keine Patientenrelevanz ableitbar. Geht die Tumorprogression jedoch mit einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik einher oder folgt der Tumorprogression zeitnah ein Therapiewechsel und zieht dieser patientenrelevante Änderungen wie z.B. Auftreten von Nebenwirkungen durch das Einleiten einer nachfolgenden hochtoxischen Therapie nach sich, könne dies als patientenrelevant im Dossier dargestellt werden. („Die Geschäftsstelle führt erläuternd aus, dass aus der Therapieentscheidung des Arztes nicht unmittelbar eine Patientenrelevanz ableitbar ist. Hat jedoch die Therapieentscheidung Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte, so kann dies im Dossier dargestellt werden. Beispielsweise könnte, bei vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit, durch das Einleiten einer hochtoxischen Therapie das Auftreten von Nebenwirkungen verstärkt werden. Allein eine Vermeidung eines Therapiewechsels ist jedoch nicht per se patientenrelevant, wenn dadurch gegebenenfalls die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufes versagt bleibt. Ob dies zur Ableitung eines Zusatznutzens führt, ist dann im Rahmen der Nutzenbewertung zu beurteilen"). [16]

Roche bewertet das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie von der Krankheitsprogression determiniert wird. Wird in der palliativen Situation eine Progression der Erkrankung nachgewiesen, erfolgt die Umstellung auf eine alternative Therapie. Eine in der Bildgebung festgestellte Progression ist dabei unabhängig vom Vorliegen von Symptomen therapie- und patientenrelevant. [17] Alle Leitlinien sehen für die palliative systemische Behandlungssituation eine regelmäßige Überprüfung der Therapie unter Einbeziehung der Bildgebung und eine Therapieänderung bei Progression vor. Dabei kann die Progression symptomatisch und/oder bildgebend festgestellt werden. [4-8] Für den Nachweis der Progression wird in der S3-Leitlinie ausdrücklich die Beurteilung der Größe von Leitmetastasen als Messparameter empfohlen. [7]

Das Fortschreiten ihrer Erkrankung stellt für die Patienten eine subjektiv erlebte Belastung dar und beeinträchtigt sie nachweisbar (Symptomatik, Einschränkung der Lebensqualität durch Verabreichung einer weiteren Therapie, durch Toxizität einer weiteren Therapie, Wirksamkeit von Therapie mit zunehmender Linienzahl abnehmend). [18-20]

Roche verweist zu dieser Frage außerdem auf das Kurzgutachten von Prof. Schwartz. [21] Dieser führt aus, dass die Verringerung der Morbidität bei onkologischen Erkrankungen einen patientenrelevanten Endpunkt darstelle. Die TNM-Merkmale und unmittelbar daraus abgeleitete Parameter der Morbidität (in diesem Zusammenhang v.a. die RECIST-Kriterien) könnten nicht begründet als Surrogatparameter abgewertet werden. [22] Die Therapiedauer mit in der Onkologie zugelassenen Medikamenten werde bis zur Krankheitsprogression empfohlen, die wiederum mit Hilfe der bildgebenden Diagnostik und begleitender histologischer, zytochemischer oder ähnlicher Verfahren operationalisiert werde. Der (Miß-)Erfolg einer Therapiemaßnahme werde an dem Unterschied zwischen Baseline-Messung und follow up festgemacht. [21]

Die allgemeine Akzeptanz von Zulassungsbehörden sowie medizinischen Fachgesellschaften und Experten zeigt, dass PFS als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt wird.

Wie in der Zulassungsstudie von Trastuzumab Emtansin gezeigt, war eine Progression mit dem Einleiten einer Folgetherapie und den damit einhergehenden potentiellen Nebenwirkungen verbunden:

In einer post-hoc durchgeführten Analyse zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes wurde in EMILIA für 656 (T-DM1 Arm n = 320; Lap+Cap Arm n = 336) Patienten ein PFS-Ereignis im Sinne einer Krankheitsprogression festgestellt. Von 552 Patienten sind Folgetherapien nach Progression nach der Studientherapie (T-DM1 oder Lap+Cap) in EMILIA dokumentiert.

Diese Patienten erhielten im Median 21 Tage nach Progression eine Folgetherapie. Bei 62,9 % war innerhalb von 4 Wochen mit der Folgetherapie begonnen worden. Nach 8 Wochen hatten 85,3 % mit einer Folgetherapie begonnen. Die Patienten erhielten vorrangig systemische Therapien (T-DM1 Arm 89 %, Lap+Cap Arm 91 %). [23]

Sowohl die systemischen wie die lokalen Therapiemaßnahmen Radiotherapie und Operation sind mit für den Patienten belastenden Nebenwirkungen verbunden. Eine weitere Anti-HER2-Therapie erhielten 56% der Patienten im T-DM1-Arm und 49% der Patienten im Lap+Cap-Arm. Diese Patienten müssen abhängig vom verabreichten Wirkstoff mit grippeartigen Symptomen, Hautausschlag, Nausea, Durchfall, Kardiotoxizität und Hämatotoxizität rechnen. [24;25] Eine weitere Chemotherapie erhielten 59 % der Patienten im T-DM1 Arm und 57 % der Patienten im Lap+Cap Arm. Bei diesen Patienten muss mit dem Auftreten von typischen Nebenwirkungen unter anderem mit Alopezie, Diarrhö, peripheren Neuropathien und Hämatotoxizität gerechnet werden. [26-39] Weitere 7 % der Patienten im T-DM1 Arm und 9 % der Patienten im Lap+Cap Arm erhielten andere systemische Therapien, darunter den m-TOR-Inhibitor Everolimus, für den schwerwiegende Nebenwirkungen unter anderem in Form von Fatigue, Diarrhö, Infektionen, Stomatitis, Hyperglykämie, Thrombozytopenie, Diabetes mellitus und Pneumonitis beschrieben sind [40] oder andere experimentelle Therapien, bei denen ein relevantes Nebenwirkungsprofil angenommen werden kann, eine endgültige Beurteilung jedoch noch nicht möglich ist. [41-48] Eine palliative Radiotherapie, häufig eine Bestrahlung von Hirn- oder von Knochenmetastasen, oder eine Operation wurde bei 9 % der Patienten im T-DM1 Arm und 8% der Patienten im Lap+Cap Arm durchgeführt. Auch diese Interventionen sind mit relevanten, den Patienten belastenden Nebenwirkungen verbunden darunter Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Hautreizungen. [49-51]

Schlussfolgernd kann man davon ausgehen, dass PFS, sowohl aufgrund der Belastung durch Kenntnis des Fortschreitens der Erkrankung wie auch durch die initiierte Folgetherapie und deren Nebenwirkungen als patientenrelevant zu bewerten ist.

- Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC

Das Tumoransprechen bewertet durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) wird als nach den RECIST Kriterien ermitteltes, vollständiges oder teilweises Ansprechen des Tumors definiert.

Abweichend von der IQWiG Position sieht Roche den Endpunkt „Tumoransprechen“ als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums an. [1] Ein Ansprechen des Tumors ist für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus. [52-55]

- Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)

Diarrhöen können bei Brustkrebs in Zusammenhang mit der Strahlen- wie auch Chemo-therapien stehen. [56] Chemotherapie-induzierte Diarrhöen treten bei 50-80% aller Krebspatienten in fortgeschrittenen Stadien auf.

Gemäß einer holländischen Studie mit Krebspatienten im palliativen Setting, darunter 23% Brustkrebspatienten, gehören Diarrhöen zu den 10 „störendsten“ patientenberichteten Symptomen. [57]

Die Diarrhö Bewertungsskala erhebt patientenberichtete Einschätzungen von Frequenz, Dringlichkeit, Konsistenz des Stuhlgangs und abdominellem Unwohlsein in Bezug auf

Diarrhö. Sie ermöglicht über die quantitativen Angaben zur Häufigkeit und die graduelle Einteilung hinaus eine differenzierte qualitative Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten durch eine Diarrhö.

Eine formale psychometrische Testung der Diarrhö Bewertungsskala erfolgte in einer unpublizierten Studie von Casey et al. (Casey L, Johnson D, Friedland J, Gwede C, Cantor A, Caldwell, B. A study of patient quality of life during radiation therapy treatment for prostate cancer. Tampa, Florida: James A. Haley Veterans Administration Medical Center and the H. Lee Moffitt Cancer Center; 1995. Unpublished raw data. gemäß Chambers et al. 2003) Diese verglich 20 gesunde Freiwillige und 20 Patienten, die eine Bestrahlung des Beckens aufgrund eines Prostatakarzinoms erhielten, mit der Known-groups Methode. Insgesamt werden Validität (signifikante Differenz zwischen den Gruppen, $p < 0,0001$) und Zuverlässigkeit (Cronbach's Alpha 0,87) der Diarrhö Bewertungsskala als ausreichend hoch bewertet. [58]

· Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Direkt von Patienten berichtete Verbesserungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an. [1]

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, im optimalen Fall verbessert werden. [7;17;59] Dabei wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer onkologischen Therapie auch maßgeblich von den mit der Therapie verbundenen Toxizitäten beeinflusst. [59-61]

Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden. [7;62;63]

In der EMILIA-Studie wurde der FACT-B Fragebogen genutzt, um die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. [64]

Der FACT-B besteht insgesamt aus folgenden 4 generischen Skalen,

- Physical Well-Being (PWB),
- Social/Family Well-Being (SWB),
- Emotional Well-Being (EWB) und
- Functional Well-Being (FWB) sowie

einer krankheitsspezifischen Subskala:

- Breast Cancer Subscale (BCS)

Die 4 generischen Skalen bilden zusammen den FACT-G Fragebogen. [65;66]

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der EMILIA-Studie folgende Endpunkte erhoben:

- Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB):

  Analyse zum 1. final konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) Januar 2012 und 2. Datenschnitt Juli 2012

  - Definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vom Ausgangswert, gemessen mittels TOI-PFB (Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast) des FACT-B Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer)

- Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB):

  Analyse zum 1. final konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) Januar 2012 und 2. Datenschnitt Juli 2012

  - Definiert als Vergleich der Anteile von Patienten mit einem Anstieg um ≥ 5 Punkte des FACT-B TOI-PFB der beiden Studienarme

Validität der Erfassung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

EORTC QLQ-BR23 und FACT-B sind die am häufigsten benutzten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten. Beide sind in verschiedenen Sprachen validiert. [67]

In der EMILIA-Studie kommt Version 4 des FACT-B Fragebogen zur Anwendung. Die Validierung der Version 3 des gesamten FACT-B ist durch Brady dokumentiert. [68] Version 4 des FACT-B unterscheidet sich von Version 3 in den Skalen „social/family well being“ und „emotional well-being“. Die Skalen „physical well-being“ und „functional well-being“ sind im Vergleich zu Version 3 unverändert. Die genannten 4 generischen Skalen (zusammen FACT-G) wurden von Version 3 auf die Version 4 validiert. [66] Version 4 des FACT-B Fragebogens unterscheidet sich gegenüber Version 3 durch eine zusätzliche Frage in der BCS-Skala (P2=“I have certain parts of my body where I experience pain“).

Das Scoring der FACT-B Fragebögen der EMILIA-Studie erfolgte gemäß der zum Zeitpunkt der Auswertung geltenden Scoring Anleitung für Version 4 der FACIT Gruppe für den FACT-B Fragebogen. [69] Gemäß dieser Scoring Anleitung geht die zusätzliche Frage in der BCS-Skala nicht in das Scoring mit ein. [65] Damit verändert sich die Auswertung der BCS-Skala sowie des gesamten FACT-B Fragebogens nicht gegenüber der durch Brady validierten Version 3. Somit erfolgten die Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der EMILIA-Studie auf Basis einer validierten Version des FACT-B-Fragebogens.

Der FACT-B- Trial Outcome Index (TOI)-PFB Score beinhaltet die FACT-B Subskalen Körperliches Wohlbefinden (PWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB) und die brustkrebs-bezogene Symptomskala (BCS). In den Validierungsstudien zum FACT-B Fragebogen

schnitten diese drei Subskalen hinsichtlich Verlässlichkeit und Validität am besten ab. [68] Der TOI-PFB ist ein gebräuchlicher Endpunkt in klinischen Studien bei Brustkrebspatienten, weil er Änderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sensitiver als der Gesamtscore misst. [70-73] Ähnliche Beobachtungen gibt es für Trial Outcome Indizes bei anderen Tumorentitäten. [74;75]

Zur Bewertung der klinisch relevanten Unterschiede (MID, minimal important difference) wurde für die in der EMILIA-Studie verwendete TOI-PFB Skala eine Änderung um ≥ 5 Punkte als klinisch relevant festgelegt. Die klinische Relevanz einer Änderung um 5-6 Punkte des FACT-B TOI-PFB wurde in einer großen Phase-III-Studie mit 739 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs sowie in einer prospektiven nicht-interventionellen Studie mit 129 Patienten nachgewiesen. [76]

Die MID von 5-6 Punkten wurden für die Version 2 des FACT-B bestimmt. [76] Gegenüber der Version 2 kam bei der, in der EMILIA-Studie eingesetzten, Version 4 für die krankheitsspezifische Subskala BCS zwar eine Frage hinzu, die jedoch, wie bereits beschrieben, gemäß Anleitung nicht in das Scoring eingeht. [65] Aufgrund der fehlenden Bewertung der zusätzlichen Frage hat diese Veränderung der Version 4 gegenüber den Versionen 2 und 3 keinen Einfluss auf die MID. Damit ist die MID von 5-6 Punkten für den FACT-B TOI-PFB als valide einzustufen.

· Sicherheit:

Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z.B. nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Patienten mit UE ≥ Grad 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %)

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Trastuzumab und Maytansin sowie den Erkenntnissen aus vorhergehenden Phase II/III Studien mit Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

wurden im CSR der EMILIA-Studie (BO21977) folgende UE von besonderem Interesse definiert:

- Hepatotoxizität, Thrombozytopenie, Blutungen, Hypokaliämie, Nierenerkrankungen sowie Sehstörungen [77]
- kardiale Dysfunktion, infusionsbedingte Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen und Pneumonitis [25]
- periphere Neuropathie (Sicherheitsprofil von Maytansin; [78])

Zusätzlich werdensehr häufige unerwünschte Ereignisse (≥30 % in mindestens einem der Behandlungsarme) dargestellt. Dies entspricht in der EMILIA-Studie:

- Diarrhö
- Fatigue
- Nausea
- Hand-Fuß-Syndrom

Die Daten zur Sicherheit aus dem 2. Datenschnitt (31. Juli 2012) waren konsistent mit denen aus dem 1. Datenschnitt (14. Januar 2012), weshalb in den Auswertungen zur Sicherheit ausschließlich der umfangreichere 2. Datenschnitt dargestellt wird. [79]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf Meta-Analysen wird in diesem Dossier verzichtet, da nur eine randomisierte kontrollierte Studie die Bewertungsgrundlage bildet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch" und „niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS

Verschiedene Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS durchgeführt, um einen möglichen Bias/Einfluß verschiedener Faktoren aufzudecken bzw. auszuschließen.

Es wurden folgende 6 Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie: Patienten wurden bei der letzten Tumorbewertung vor dem Beginn der nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie zensiert.
- IRC und Prüfarzt basierte Tumorbeurteilung: Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des frühsten PFS-Ereignisses bewertet durch IRC oder Prüfarzt oder dem Todesfall. Bei Patienten ohne Ereignis wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung durch das IRC mit einer der folgenden Bewertungen zensiert: „nicht auswertbar“‘ oder „unbekannt“‘, je nachdem was am spätesten eintrat. Das PFS von Patienten, die nach der Tumorbewertung zu Beginn der Studie keine weitere Bewertung erhielten, wurden mit Datum der Randomisierung plus 1 Tag zensiert.
- Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht messbaren Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten nach den fehlenden Bewertungen am Tag der gemäß IRC dokumentierten Progression als Ereignis aufgezeichnet.
- Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach einer oder mehreren fehlenden Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten auf das Datum der letzten verfügbaren Bewertung plus 1 Tag zurückdatiert.
- Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle: Patienten ohne Verlaufskontrolle bezüglich der Tumorbewertung (d. h. Patienten, die nicht gestorben sind oder deren Erkrankung laut Prüfarzt nicht weiter fortgeschritten ist, die jedoch > 84 Tage vor dem Datenschnitt keiner Tumorbewertung mehr unterzogen wurden [zwei Tumorbewertungs-zyklen]), wurden zu dem Zeitpunkt als Ereignis gezählt, an dem sie zuletzt als progressionsfrei bekannt waren.
- Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität: Patienten, welche die Behandlung mit mindestens einer der Studienmedikationen aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datum des Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zensiert.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur Symptomprogression“

Da gemäß Studienprotokoll fehlende Werte für den Endpunkt „Zeit bis zur Symptomprogression“ nicht imputiert wurden, erfolgten zum ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) folgende zwei Sensitivitätsanalysen:

- zur Ermittlung des Einflusses fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und
- zur Ermittlung des Einflusses möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression.

Bei der ersten Analyse musste das Ereignis zum Datum der letzten vorhandenen FACT-B-Bewertung plus 1 Tag festgehalten werden, sofern bei den Patientinnen eine Verschlechterung des FACT-B TOI-PFB-Score um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert nach einer oder mehreren fehlenden FACT-B-Bewertungen eingetreten war. Bei der zweiten Analyse wurde das Ereignis um 6 Wochen zurückdatiert, sofern die Patientin ein Fortschreiten der Symptome erfuhr.

Zeit-adjustierte Betrachtung der unerwünschten Ereignisse

Zeitadjustierte Analysen werden im vorliegenden Dossier aus unten genannten Gründen als Sensitivitätsanalysen gefasst.

Die zeitadjustierte Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) hat eine inhaltliche und eine methodische Komponente, die es zu berücksichtigen gilt.

Inhaltliche Komponente

(i) Unsicherheit aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern in den Studienarmen:

Die unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen dürfen nicht zu einer erhöhten Unsicherheit bei der Bewertung des Zusatznutzens führen. Je wirksamer ein Medikament ist, desto stärker würden sonst unterschiedlich lange Behandlungsdauern ins Gewicht fallen. Hochwirksame neue Medikamente hätten deshalb immer eine höhere Unsicherheit als weniger wirksame. Dieser Widerspruch ist innerhalb der Methodik nicht auflösbar und würde paradoxerweise das wirksamere Medikament benachteiligen. Hintergrund der Überlegung ist, dass unter der Annahme eines analogen Wirksamkeits-effektes in einer zweiten Studie wieder unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Studien-armen resultieren. Dieses Problem bleibt somit auch bei beliebig hoher Studienzahl bestehen.

(ii) Sinnhaftigkeit der Zeitadjustierung in Bezug auf die UE-Kategorien

Für die Überlegung der Sinnhaftigkeit der Zeit-Adjustierung muss zwischen einer Zeitadjustierung für unscharfe Kategorien (i.e. „Alle UEs“, „UEs ³ Grad 3“) und einzelnen UEs bzw. schärfer gefassten Kategorien (i.e. „UE Grad 4“) unterschieden werden. Für erstere ist eine Zeit-Adjustierung wenig zielführend, da unterschiedliche Schweregrade und UEs, die qualitativ nicht vergleichbar sind (z. B. Diarrhoe Grad 2 vs. Herzstillstand) vermengt werden.

Selbst bei schärfer gefassten Kategorien (z. B. UE = Grad 3) ist dieser nicht sinnvoll, denn Diarrhöe Grad 3 ist mit Herzstillstand Grad 3 nur sehr bedingt vergleichbar hinsichtlich Therapierbarkeit und Reversibilität.

Somit sind es v.a. die ausgewählten UEs (meist UE von besonderem Interesse), die inhaltlich vernünftigerweise mit einer zeitadjustierten Analyse ausgewertet werden können. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Anzahl der Ereignisse eher gering ist, was für diese Art der Analysen spezifische eigene Probleme aufwirft (s.u.).

Methodische Komponente

Die methodische Diskussion um die geeignete Auswertungsmethode wird seit einigen Jahren geführt und ist noch nicht beendet:

- Sowohl die Betrachtung der einfachen Raten als auch die Betrachtung der Inzidenz-Raten weist jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile auf. [80;81] Eine Methodendiskussion um geeignete Auswertungsstrategien steht noch aus.

- Aus Sicht des IQWiG ergibt sich aus der Summe der nötigen Annahmen und Approximationen ein hohes Verzerrungspotential. Es ist für Roche unklar, inwieweit solche Ergebnisse dann noch von Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Auch hier erscheint eine Diskussion um eventuell andere Auswertungsstrategien zielführend (z.B. [81]).

- Time-to-event Analysen sind bei geringen Ereignisraten (einzelne AEs) mit einer großen Unsicherheit verbunden.

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, wenn die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner als zwei ist. In diesem Fall werden verschiedene Auswertungen der Ergebnisse (nicht parametrisch: log rank-Test, parametrisch: Hazard Ratio etc.) dargestellt. Die Konsistenz der Ergebnisse wird zusätzlich mittels Subgruppenanalysen auf Einzelstudienebene untersucht (siehe folgender Abschnitt).

Für die Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse wurde aus inhaltlichen Gründen eine nicht konditionale Auswertung für Grad 3, Grad 4 und Grad 5 gewählt (Mehrfachzählung von Patienten in verschiedenen Kategorien möglich), so dass sich für diese 3 Kategorien geringfügig veränderte Patientenzahlen ergeben können.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin zu erhalten, wurden die folgenden für die Gesamtpopulation präspezifizierten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die beiden ko-primären Endpunkte „PFS bewertet durch IRC“ sowie für das „Gesamtüberleben“ analysiert:

- Rasse: kaukasisch, asiatisch, weitere
- Altersgruppe: $< 65, \geq 65$
- Altersgruppe[a]: < 65; 65-74; ≥ 75

- Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere
- ECOG Performance Status: 0; 1
- Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC od. mBC (0-1, > 1)
- Vorherige systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC (Ja / Nein)
- Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC (Ja / Nein)
- Vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen (Ja / Nein)
- Art der Erkrankung[a]: Viszeral[b], nicht-viszeral'

[a] Post-hoc Auswertung
[b] Viszeral: Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung)

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA weitere Subgruppenauswertungen vorgeschlagen:

- Hormonrezeptorstatus: PR+ und / oder ER+; PR- und ER-

Zusätzlich wurden für das vorliegende Dossier zu allen übrigen Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten und auch bei den Teilpopulationen 1+2 post hoc Analysen für alle oben genannten Subgruppenmerkmale durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Hinweise für eine Effektmodifikation vorliegen.

Bei der Auswertung zur Sicherheit von Trastuzumab Emtansin wurden für alle Sicherheitsendpunkte post hoc folgende Standardsubgruppen ausgewertet:

- Altersgruppe: < 65, ≥ 65
- Altersgruppe: < 65; 65-74; ≥ 75
- Rasse: Asiatische, kaukasisch; weitere; unbekannt
- Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere
- Art der Erkrankung. Viszeral[a], nicht-viszeral

[a] Viszeral: Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung)

Die Begründungen für die Wahl der einzelnen Kriterien sind nachfolgend kurz ausgeführt.

- Geschlecht: Angesichts der Seltenheit von Brustkrebs bei Männern (weniger als 1 % aller Brustkrebs-Neudiagnosen) und des entsprechend geringen Anteils männlicher Patienten an der für die Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin herangezogenen Studienpopulation der EMILIA-Studie (n = 5 / 991 (0,5 %) männliche Studienteilnehmer) wurde auf die Durchführung einer Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ verzichtet. [82]

- Alter: Das Alter wird nicht zu den Prognosefaktoren für das metastasierte Mammakarzinom gezählt. [6;7;83] Allerdings ist das biologische Alter der Patienten durchaus ein Kriterium, das die Auswahl der systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom beeinflusst. [4;5] Dabei stimmen biologisches Alter und kalendarisches Alter nicht notwendigerweise überein. Dennoch ist es aus regulatorischen Gründen üblich, den Effekt einer Therapie bei jüngeren und älteren Patienten zu betrachten. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren und sehr alten Patienten. Die Altersgrenzen sind von der EMA bei 65 und 75 Jahren festgelegt. [84-87] Diese unterschiedlichen Grenzen wurden daher in der EMILIA-Studie mit zwei Subgruppeneinteilungen berücksichtigt. Mit der Altersgrenze 65 Jahre wurde zwischen nicht-älteren und älteren Patienten unterschieden. Die zweite differenziertere Aufteilung berücksichtigt die zusätzliche regulatorisch vorgegebene Altersgrenze von 75 Jahren.

- Krankheitsschwere: Alle Patienten in der EMILIA-Studie waren im palliativen Setting und daher von ihrer Krankheitsschwere vergleichbar.

- Metastasenlokalisation (Art der Erkrankung): Abhängig von der Lokalisation der Metastasen unterscheidet man beim metastasierten Mammakarzinom den viszeralen Befall von inneren Organen wie Lunge und Leber von einer nicht-viszeralen Erkrankung mit einem Befall von Knochen, Lymphknoten und Haut. Wenn sich die Metastasierung auf Knochen und / oder Haut beschränkt, wird von einem günstigeren Krankheitsverlauf ausgegangen. [6;7;83] Dazu liegen Untersuchungen aus Kollektiven von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vor, in denen noch keine Bestimmung des HER2-Status erfolgte. [88-91] Dabei gibt es in der Literatur unterschiedliche Definitionen für die viszerale Erkrankung bei Brustkrebs. [92;93] Ob eine viszerale oder nicht-viszerale Erkrankung vorlag, war ein Stratifikationsfaktor in der EMILIA-Studie. Die Prüfärzte mussten aufgrund ihrer eigenen klinischen Einschätzung bei Randomisierung im Rahmen der Therapiezuordnung durch das automatisierte sogenannte **i**nteraktive **V**oice **R**esponse **S**ystem (IVRS) eine Klassifizierung bezüglich viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung vornehmen. Im Rahmen des Independent Review wurde von den unabhängigen Experten verblindet auf Basis der voliegenden Bildgebung eine Beurteilung der Tumorlokalisationen und der Tumorausdehnung bei Baseline vorgenommen. Diese unabhängige Bewertung war Grundlage für eine Reklassifikation der Patienten bezüglich des Merkmals viszerale/nicht-viszerale Metastasierung. Diese erfolgte analog dem Verständnis, dass Lungen- und Leberbeteiligung sowie das Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites als viszerale Erkrankung zu werten sind. Im Dossier wird für die Subgruppenauswertung bezüglich des Merkmals viszeraler / nicht-viszeraler Erkrankung diese umfassendere Definition angewandt, die auch von der EMA in der Zulassung anerkannt wurde. [94]

· Zentrums und Ländereffekte:

Eine Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll. Indikatoren hierfür können sein:

- Indikation
  - Bestimmte Indikationen (die ICH E9 nennt hier explizit die Onkologie (Mortalitätsstudien))
- Zentren
  - Hoher Anteil kleiner Zentren (i.e. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte.
  - Heterogenität der Zentren z.T. kann sehr unterschiedlich sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Investigatoren). Solche Zentren können schwerlich als gleichwertig betrachtet werden.
- Länder
  - Hoher Anteil kleiner Länder (i.e. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit ab und der Anzahl der teilnehmenden Zentren, so dass in internationalen Studien vielfach auch Länder sehr wenige Patienten aufweisen.

Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keinen Anlass gibt zu glauben, dass der Zentreneffekt Einfluß auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitäts-Studien.

Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein ‚pooling' von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflußfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariable zu erhalten (ICH E9). Ein ‚poolen' von kleinen Zentren über verschiedene geographische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein ‚pooling' auf der Ebene ‚geographische Region' ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen so definiert sind, dass sie in sich homogen sind hinsichtlich wichtiger Einflußfaktoren.

Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ein ‚pooling' auf Ebene der ‚geographischen Region' präspezifiziert, da (i) viele kleine Zentren erwartet wurden (und entstanden sind) und (ii) eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-3: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in EMILIA in den Kategorien gesamt, weniger als 10 Patienten bzw. gleich oder mehr als 10 Patienten

	Zentrum			**Land**			**Region**		
Kategorie	**n**	**%**	**% rand. Pat.**	**n**	**%**	**% rand. Pat.**	**n**	**%**	**% rand. Pat.**
Total	213	100	100	26	100	100	4	100	100
< 10 Pat / Arm	210	99	92	14	54	12	0	0	0
≥ 10 Pat / Arm	3	1	8	12	46	88	4	100	100

Es bleibt festzuhalten dass in Fällen mit vielen kleinen Zentren (Ländern) und zu erwartendem geringem Einfluss auf die Behandlungseffekte, die ICH E9 explizit vorschlägt, die einzelnen Zentren/Länder zu poolen.

- Geographische Regionen: Die EMILIA-Studie wurde weltweit durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifikation nach den geographischen Regionen USA, Westeuropa, und Weitere. Wie bereits zuvor beschrieben, wurde diese Aufteilung gewählt, um aufgrund der erwarteten Anzahl kleiner Zentren und der Heterogenität der Zentren Gruppen mit homogenen Einflussfaktoren zu erhalten. Dabei kann angenommen werden, dass sich die medizinischen Standards in den Regionen USA und Westeuropa wenig unterscheiden. Es kann auch angenommen werden, dass aufgrund der Bevölkerungsstruktur der Parameter Rasse ein dominanter Einflussfaktor für die Region Asien sein wird.

- Rasse: Die Betrachtung nach ethnischer Zugehörigkeit sollte nach den Richtlinien der Zulassungsbehörden, insbesondere bei globalen klinischen Studien erfolgen. Rationale hierfür sind Beobachtungen über Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Subgruppen. Als Gründe dafür werden intrinsische Faktoren wie z.B. Unterschiede beim Metabolismus oder bei der Elimination von Arzneimitteln, äußere Faktoren wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem angenommen. Man kennt z.B. Unterschiede in der Ausstattung mit dem für die Metabolisierung von vielen Medikamenten wichtigen Enzym CYP2D6 im Ansprechen auf antihypertensive Medikamente oder auf Interferon-alpha bei Hepatitis C. [95-100]

- Allgemeinzustand: Der Allgemeinzustand gilt als prognostischer Faktor für das metastasierte Mammakarzinom. [6;7;83] Dabei wird bei einem guten Allgemeinzustand von einer besseren Prognose ausgegangen. Eine gängige Einteilung des Allgemeinzustands erfolgt nach der Klassifikation der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), die die Stufen 0-5 für den ECOG Performance Status vorsieht. ECOG 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist. [101] Die ECOG

Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand.

- Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC (0-1 / > 1): Die palliative Therapie des Mammakarzinoms besteht aus einer Sequenz verschiedener systemischer Therapien. Nach einem anfänglichen Ansprechen auf eine Therapie tritt häufig eine Resistenz auf. Das Therapieansprechen verringert sich in der Regel mit jeder weiteren nachfolgenden Therapie. [18] Daher könnte die Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen durchaus einen Modifikator für den Effekt der Studientherapie darstellen. Die Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC war ein Stratifikationsfaktor in der EMILIA-Studie.

- Vorherige systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC (Ja/Nein): Die palliative Therapie des Mammakarzinoms besteht aus einer Sequenz verschiedener systemischer Therapien. Nach einem anfänglichen Ansprechen auf eine Therapie tritt häufig eine Resistenz auf. Das Therapieansprechen verringert sich in der Regel mit jeder weiteren nachfolgenden Therapie. [18] In der EMILIA-Studie wurden Chemotherapien, Hormontherapien, biologische Therapien, Trastuzumab, Pertuzumab, myeloablative Therapie, andere zielgerichtete Therapien und andere systemische Therapien unter Krebstherapie zusammengefasst. Eine Vorbehandlung mit jeder dieser systemischen Therapien könnte einen Modifikator für den Effekt der Studientherapie darstellen. Patienten ohne vorherige systemische Krebstherapie hatten eine solche Therapie in einem früheren Stadium als mBC erhalten.

- Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC (Ja/Nein): Die Vortherapie mit Trastuzumab war Voraussetzung für den Einschluss in die EMILIA-Studie. Patienten konnten Trastuzumab als Therapie des frühen Mammakarzinoms und/oder in der metastasierten Situation erhalten haben. Auch nach Progression unter Trastuzumab ist die zielgerichtete Anti-HER2-Therapie Grundlage der weiteren Behandlung. [4-8] Wenn Patienten nach einer Trastuzumab-basierten Therapie einen Rückfall erleiden, kann das ein Hinweis darauf sein, dass sich die Biologie der Erkrankung verändert hat, weil HER2-positive Zellen alternative Wege der intrazellulären Signalübertragung entwickelt haben. [102-104] Selbst bei Trastuzumab-sensitiven Patienten resultiert jede weitere Trastuzumab-basierte Therapie nach vorheriger Trastuzumab-Therapie in einem geringeren Ansprechen. [105] Patienten ohne vorherige Behandlung mit Trastuzumab hatten eine solche Therapie in einem früheren Stadium als mBC erhalten.

- Vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen (Ja / Nein): Die vorherige Therapie mit Anthrazyklinen könnte aus zwei Gründen einen Modifikator für den Effekt der Studientherapie darstellen. Zum einen verringert sich wie unter dem Unterpunkt „Anzahl vorheriger chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen LABC oder mBC“ ausgeführt das Ansprechen auf die palliative Chemotherapie in der Regel mit jeder weiteren nachfolgenden Therapie. [18] Zum anderen kann eine Vortherapie mit Anthrazyklinen auch

noch Monate nach der letzten Anwendung eine Kardiotoxizität verursachen und kann damit zu einer toxizitätsbedingten vorzeitigen Beendigung der Studientherapie oder einer Dosisreduktionen der Studienmedikation führen. [106] So ist in der Fachinformation für Trastuzumab Roche festgehalten: „Da die Halbwertszeit von Trastuzumab 28-38 Tage beträgt, kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 27 Wochen im Kreislauf befinden. Patienten, die nach Absetzen von Herceptin Anthrazykline erhalten sind wahrscheinlich einem erhöhtem Risiko für kardiale Dysfunktionen ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.“ Damit sind Anthrazykline in der zweiten Therapielinie nach Progress unter Trastuzumab Roche nicht indiziert. Eine Therapiepause von 27 Wochen ist bei einer Patientin, die bis zum Progress Trastuzumab Roche erhalten hat und nun einer weiteren Therpaie bedarf, nicht möglich. [25] Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern jedoch keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung (siehe 4.3.1.2.1).

Aufgrund der detaillierten Darstellung der Teilpopulationen 1 und 2 (mit und ohne Anthrazyklinvorbehandlung) wird für die Gesamtpopulation diese Subgruppe nicht weiter dargestellt.

· Hormonrezeptorstatus: Ein negativer Hormonrezeptorstatus (kein Nachweis des Östrogen (ER)- und des Progesteronrezeptors (PR)) gilt als ungünstiger, ein positiver Hormonrezeptorstatus (Nachweis von ER und / oder PR) als günstiger prognostischer Faktor beim metastasierten Mammakarzinom. [6;7;83]

Methodische Aspekte Interaktionstestung

Interaktionstest

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-to-event Analysen in SAS in ‚PROC PHREG‘ durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment*subgroup) ins Modell eingefügt und ein Likelihood Ratio Test mit dem Modell ohne Interaktionsterm berechnet. Es wurden Typ 3 Tests spezifiziert für die default Wald-Teststatistik.

Relatives Risiko

Die Interaktionstests für das Relative Risiko wurden in SAS mit ‚PROC LOGISTIC‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels eines Likelihood Ratio Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die Möglichkeit indirekter Vergleiche mit den ZVTen „Anthrazykline“ und „Patientenindividuell bestimmte Therapie“ wurden in den vom G-BA angegebenen Teilpopulationen „ohne Anthrazykline in der Vorbehandlung“ und „mit Kontraindikationen gegen Anthrazykline“ geprüft. Aufgrund fehlender Studien mit den entsprechenden Patientenpopulationen konnten jedoch keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden. Die entsprechende Suche wurde in dem Abschnitt 4.3.2.1 und in den Anhängen 4A2-D2 dargestellt. Deshalb wird auf die Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
EMILIA (BO21977)	Ja	Ja	Laufend (Klinischer cut-off erreicht)	Beginn 23.02.2009 Datenschnitte von 14.01.2012 und 31.07.2012	Lapatinib + Capecitabin Trastuzumab Emtansin (T-DM1)
MARIANNE (BO22589) NCT01120184 Eudra CT 2009-017905-13	Nein	Ja	Laufend	Beginn Juli 2010	Trastuzumab Emtansin + Pertuzumab Trastuzumab Emtansin + Placebo Trastuzumab + Taxan
TH3RESA (BO25734) NCT01419197	Nein	Ja	Laufend	Beginn September 2011 1.Datenschnitt 02.2013	Trastuzumab Emtansin (T-DM1) Treatment of physician's choice
TDM4450g NCT00679341	Nein	Ja	Abgeschlossen	September 2008- Mai 2012	Trastuzumab Emtansin (T-DM1) Trastuzumab + Docetaxel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle randomisierten, kontrollierten klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers für das zu bewertende Arzneimittel, die im Anwendungsgebiet „HER2-positiver inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs“ geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 01. Oktober 2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MARIANNE (BO22589) NCT01120184 Eudra CT 2009-017905-13	Verletzt Einschlusskriterium E3
TDM4450g NCT00679341	Verletzt Einschlusskriterium E1 und E3
TH3RESA (BO25734) NCT01419197	Verletzt Einschlusskriterium E3
Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-2	

Deskriptive Darstellung von Studien: TH3RESA (BO25734)

Mit dem AMNOG obliegt es Roche, dass neue Produkt (Verum) gegen die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet zu vergleichen. Ziel ist hierbei eine Abschätzung von Ausmaß und Sicherheit des Behandlungseffektes (Verum vs. ZVT). Die Effektschätzer können entweder direkt über vergleichende Studien (H2H-Vergleich) ermittelt werden, oder, wenn der Komparator in der / den Studie(n) nicht der ZVT entspricht, über indirekte Vergleiche (ITC). In jedem Fall fokussiert die Bewertung auf dem relativen Effekt Verum vs. ZVT.

Im vorliegenden Fall gibt es eine Phase III-Studie TH3RESA (BO25734), deren Komparator zu 90,4 % (179 von 198) nicht der G-BA ZVT „patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen“ entspricht, so dass ein H2H-Vergleich unmöglich ist. Ein indirekter Vergleich (ITC) ist aus zwei Gründen nicht möglich, den Spezifika des (Brücken-)Komparators und der Gesamtstudiensituation: [107;108]

Der Komparator ‚physician’s choice‘ ist in keiner publizierten Studie mit der ZVT im Anwendungsgebiet HER2-positives Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, verwendet worden. Selbst wenn es eine solche Studie innerhalb der Indikation gäbe, sind die Effekte von „physician’s choice“ über mehrere Studien hinweg erwartbar heterogen. Ein ITC mit dem Brückenkomparator „physician’s choice“ ist auch bei Vorliegen einer weiteren Studie nicht zielführend.

Ein ‚poolen‘ lediglich des TDM-1 Arms aus TH3RESA (BO25734) mit der pivotalen Studie EMILIA (BO21977) ist nicht angebracht, da dies (i) ein Aufbrechen der Randomisation bedingt und (ii) einem unadjustierten Vergleich entspräche.

Damit aber gleichzeitig nicht der Eindruck entsteht, dass ein größerer Anteil von Daten zu Verum nicht dargestellt wird, erfolgt eine deskriptive Darstellung des T-DM1 Armes der TH3RESA-Studie in den jeweiligen Kapiteln.

Auch wenn die deskriptive Darstellung des T-DM1 Armes der TH3RESA-Studie nicht zur Abschätzung des Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen wird, erlaubt dieses Vorgehen volle Transparenz der Evidenz zu Verum und ermöglicht zumindest eine Unterstützung hinsichtlich der Ähnlichkeit der Behandlungspopulationen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

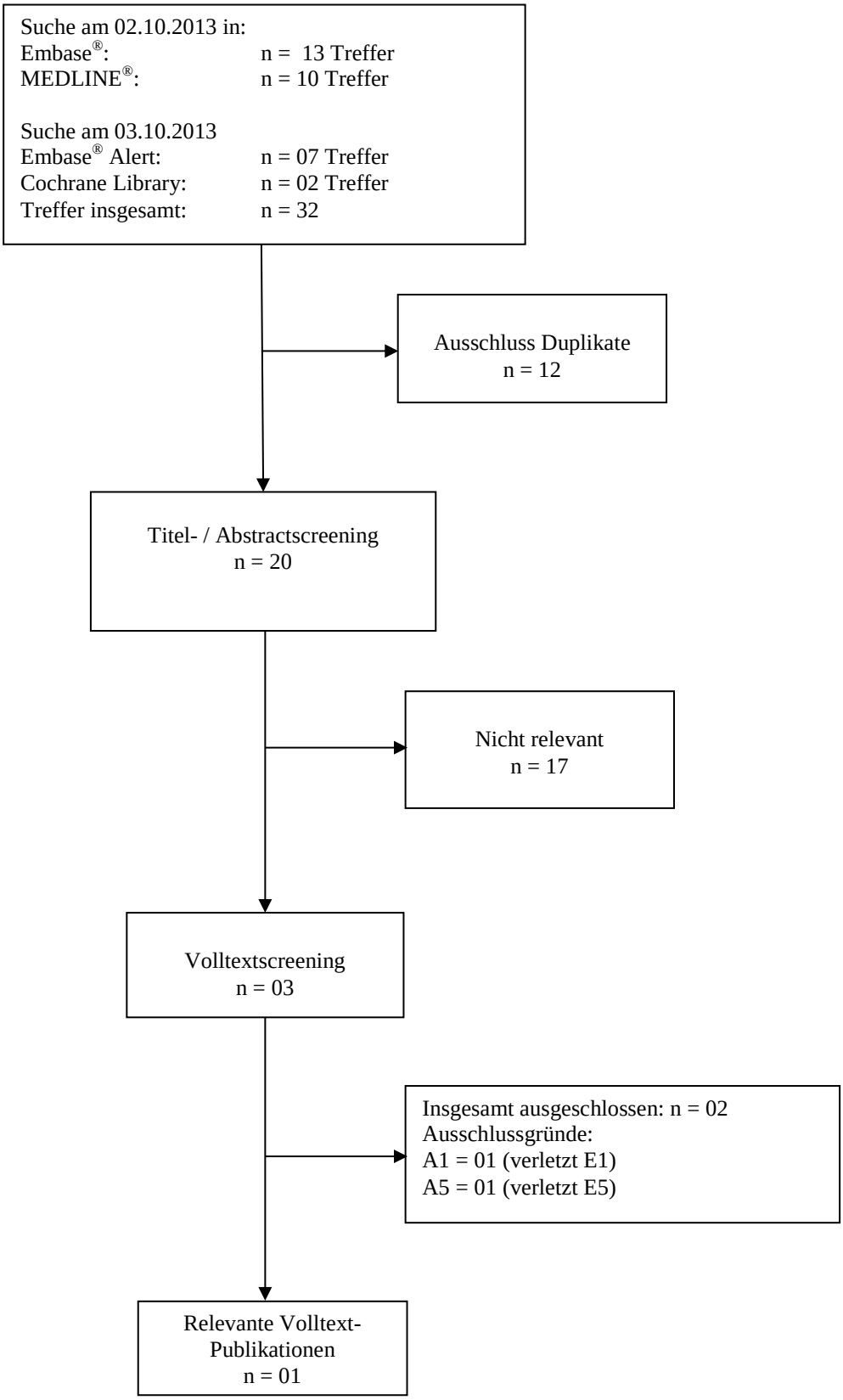

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliographische Suche nach Publikationen zu Studien wurde am 02. Oktober 2013 in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® sowie am 03. Oktober 2013 in EMBASE® Alert und der Cochrane Library durchgeführt. Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten, sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 3 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Davon stellten sich nach dem Volltextscreening 2 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien, siehe Tabelle 4-2, sodass letztlich über die bibliografische Literaturrecherche eine relevante Volltextpublikation identifiziert werden konnte. [109] Diese Publikation ist der Zulassungsstudie EMILIA zuzuordnen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen / laufend)**
<EMILIA (BO21977)>	ClinicalTrials.gov: [110] ICTRP: [111] Eu Trials Register: [112] Pharm Net Bund: [113] Roche Trials Database: [114]	ja	Ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregister Recherche wurde am 14.11.2013 für alle Register bis auf das ICTRP durchgeführt. Das ICTRP wurde am 05.10.2013 durchsucht.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
EMILIA (BO21977)	Ja	ja	nein	ja [69;115;116]	ja ClinicalTrials.gov: [110] ICTRP: [111] Eu Trials Register: [112] Pharm Net Bund: [113] Roche Trials Database: [114]	Ja [109]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<EMILIA (BO21977)>	RCT Offen Parallel	Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Lapatinib + Capecitabin (Lap+Cap) (n = 496) Trastuzumab Emtansin (T-DM1) (n = 495)	Laufend, Patienten-rekrutierung beendet Studienperiode 1: 02 / 2009 – 01 / 2012 *First Patient in* bis klinischer *cut-off*: Konfirmatorische Analyse des PFS nach Auftreten von ungefähr 508 IRC-bewerteten PFS-Ereignissen geplant. Erster Datenschnitt war 01 / 2012 für PFS und weitere Endpunkte erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die erste Interimanalyse für OS. Studienperiode 2: 02 / 2012 – 07 / 2012 Finale konfirmatorische Analyse für OS und damit final-konfirmatorische Analyse der Studie Studienperiode 3: 08 / 2012 – Q1/ 2014 Deskriptive Analyse des	Multizentrisch international: 213 Zentren in 26 Länder wie Brasilien, Kanada, Bosnien, Herzegowina, Frankreich, Finnland, Deutschland, Großbritannien, Italien, Polen, Schweden, Bulgarien, Mexiko, Neu-seeland, Slo-venien, Republik Korea, Republik der Philippinen, Russland, Singapur, Chinese Taipei, Hongkong, Spanien, Portugal,	**Ko-primäre Endpunkte:** Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC (PFS) Gesamtüberleben (OS) **Sicherheit:** · Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) · Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) · Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE · Patienten mit UE ≥ Grad 3 · Patienten mit UE Grad 3 · Patienten mit UE Grad 4 · Patienten mit UE Grad 5 · Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %) **Sekundäre Endpunkte (u.a.):** Progressionsfreies Überleben (festgestellt durch Prüfarzt) Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC Zeit bis zum Therapieversagen

	OS nach 632 Todesfällen. Alle Analysen sind als follow-up Analysen zu betrachten.	Dänemark, Schweiz, Indien, USA. Studienphase. 1: 02 / 2009 – 01 / 2012 Studienphase. 2: 02 / 2012 – 07 / 2012 Studienphase. 3: 08 / 2012 – Q1 / 2014	Zeit bis zur Symptomprogression Weitere in EMILIA untersuchte Endpunkte sind: Dauer des Ansprechens Rate klinischer Nutzen **Patientenrelevante exploratorische Endpunkte (u.a.)** Klinische signifikante Verbesserung der Symptome Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala Die Analysen der sekundären Endpunkte werden nur im Falle eines signifikanten PFS und OS Ergebnisses als belastbar angesehen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977)

Studie	**<Lapatinib + Capecitabin>**	**<Trastuzumab Emtansin>**	**Behandlungscharakteristika**
<EMILIA (BO21977)>	Lapatinib: 1.250 mg oral einmal täglich als kontinuierliche Dosis Capecitabin: 1.000 mg/m^2 oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21 Tage Zyklus	Trastuzumab Emtansin: 3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen (q3w) (Infusion über 30-90 Minuten)	Die Patienten wurden bis zur Progression (festgestellt durch den Prüfarzt), dem Eintreten inakzeptabler Toxizität oder der Beendigung der Studie durch die Sponsoren (Genentech und Roche) mit der Studienmedikation behandelt. Vor jeder Dosierung wurde die Toxizität evaluiert. Die Gabe erfolgte nur, wenn klinische und Laborbefunde nicht dagegen sprachen. Dosis-verzögerungen oder Reduktionen waren so im Protokoll definiert, dass die unter Wahrung der Patientensicherheit, maximal mögliche Exposition der Patienten erreicht wurde, damit die Patienten einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zogen. Bei Verzögerungen der Gabe von Trastuzumab Emtansin aus Toxizitäts-gründen (sofern nicht hämo- hepato-, neuro- oder kardiotoxisch) wurde wie folgt vorgegangen: Sofern sich eine signifikante (beurteilt durch den Prüfarzt) Trastuzumab-Emtansin assoziierte Toxizität nicht auf Grad 1 oder das Niveau zu Studienbeginn (Baseline) zurückbildete, konnte die nächste Dosis bis zu 42 Tage ab Gabe der letzten Dosis verzögert werden. Währenddessen wurden die Patienten, soweit möglich, wöchentlich beurteilt. Eine Verzögerung der Gabe von Trastuzumab Emtansin aus Toxizitätsgründen war für maximal 42 Tage möglich. Danach wurde die Therapie komplett abgebrochen. Patienten konnten sowohl die Behandlung mit Lapatinib als auch Capecitabin allein abbrechen und die Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament als Monotherapie weiterführen. Falls sowohl Lapatinib als auch Capecitabin beide länger als 42 Tage nicht eingenommen wurden, wurde die Therapie abgebrochen. Die Entscheidung, ob eine Toxizität signifikant war und auf Lapatinib oder Capecitabin zurückzuführen war, sowie über eine Dosisveränderung und / oder Unterbrechung der Gabe, lag beim Prüfarzt.

Es war geplant, insgesamt 980 Patienten in der Studie aufzunehmen, randomisiert im Verhältnis 1:1 auf einen der Behandlungsarme (A oder B):

Arm A: Trastuzumab Emtansin (T-DM1):

- Trastuzumab Emtansin: 3,6 mg / kg i.v. alle 3 Wochen (q3w) (Infusion über 30-90 Minuten)

Trastuzumab Emtansin wurde alle 21 Tage in der Dosierung 3,6 mg / kg i.v. verabreicht (sofern keine Dosisreduktion und/oder –verzögerung erforderlich war). Die Gesamtdosis war abhängig vom Gewicht des Patienten an Tag 1 eines jeden Zyklus (oder bis zu 3 Tage vor jedem Zyklus).

Die Anfangsdosis wurde über einen Zeitraum von 90 Minuten (± 10 Minuten) verabreicht. Die Infusionen konnten bei Patienten mit infusionsbezogenen Symptomen verlangsamt oder unterbrochen werden. Die Vitalparameter wurden vor und nach der Dosierung ermittelt. Nach Verabreichung der Anfangsdosis wurden die Patienten für 90 Minuten auf Anzeichen von Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbezogene Symptome nachbeobachtet. Wurden vorhergehende Infusionen gut vertragen (ohne jegliche Anzeichen oder Symptome infusionsbezogener Reaktionen), konnten die nachfolgenden Dosen Trastuzumab Emtansin über einen Zeitraum von 30 Minuten (± 10 Minuten) mit einer mindestens 30-minütigen Nachbeobachtungszeit infundiert werden. Gegebenenfalls mussten im Hinblick auf weitere Nachbeobachtungen und Monitorings die Richtlinien der lokalen Gesundheitsbehörden befolgt werden.

Arm B: Lapatinib + Capecitabin (Lap+Cap):

- Lapatinib: 1.250 mg oral einmal täglich als kontinuierliche Dosis
- Capecitabin: 1.000 mg / m^2 oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21 Tage Zyklus

Lapatinib wurde in einer kontinuierlichen Dosierung von täglich 1.250 mg (5 Tabletten) oral verabreicht und musste täglich mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Wurde eine Dosis vergessen, so wurde diese ausgesetzt und die Dosis am nächsten Tag nicht verdoppelt. Die Patienten erfassten alle Dosen auf einer für die Studie bereitgestellten Tagebuchkarte und wurden vor Beginn eines jeden neuen 21 Tage Zyklus der Behandlung bezüglich der Toxizität befragt. Die weiterführende Behandlung wurde lediglich begonnen, sofern die klinische Beurteilung und die Laborwerte dies zuließen.

Capecitabin wurde als tägliche Gesamtdosis von 2.000 mg / m^2 (zwei orale Dosen von je 1.000 mg / m^2 im Abstand von etwa 12 Stunden) an den Tagen 1-14 in einem sich wiederholenden Zyklus von 21 Tagen verabreicht. Capecitabin wurde entweder mit der Mahlzeit oder innerhalb von 30 Minuten danach eingenommen.

Die Patienten erfassten alle Dosen auf einer für die Studie bereitgestellten Tagebuchkarte und wurden vor Beginn eines jeden neuen Zyklus der Behandlung bezüglich der Toxizität befragt.

Die weiterführende Behandlung wurde lediglich begonnen, sofern die klinische Beurteilung und die Laborwerte dies zuließen.

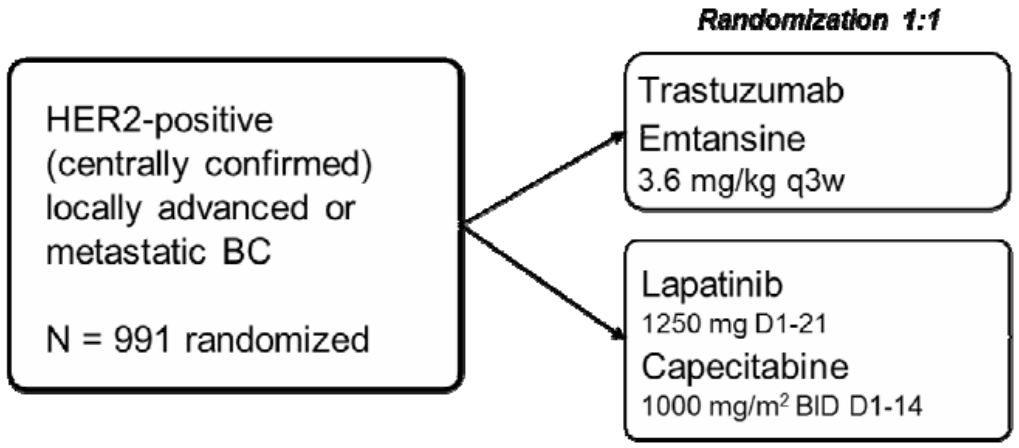

Abbildung 2: Studiendesign der EMILIA-Studie: Behandlungsarme und (CSR 01/2013) [116]

Studienpopulation EMILIA und Auswertepopulationen im Dossier

Die Studienpopulation der EMILIA-Studie umfasst erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben. Es wurden 991 Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 mit 496 Patienten auf den Lapatinib plus Capecitabin Arm und mit 495 Patienten auf den Trastuzumab Emtansin Arm randomisiert.

Der G-BA hat in seiner Beratung folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin festgelegt:

a) bei Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs: Strahlentherapie

b) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

c) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline: Anthrazyklin (Doxorubicin, Epirubicin)

d) bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen: Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe“

Somit lassen sich aus der EMILIA-Studie Aussagen zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich folgender Vergleichstherapien und Populationen ableiten:

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (**Gesamtpopulation nach Roche-Position**).

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, einem Taxan und Anthrazyklinen erhalten haben (**G-BA-Position b)**).

Daten für direkte Vergleiche mit den vom G-BA bestimmten ZVTen **a), c) und d)** lassen sich aus der EMILIA-Studie nicht ableiten.

a) Eine gesonderte Betrachtung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs sowie eine Berücksichtigung der Strahlentherapie als ZVT erfolgt nicht. In der EMILIA-Studie waren alle Patienten mit HER2-positivem inoperablem, lokal fortgeschrittenem HER2-positivem Mammakarzinom (n=15) im Rahmen ihrer multimodalen Therapie auch vorbestrahlt. [117] Diese 15 Patienten befinden sich nach Progression auf ihre Primärtherapie aus Strahlentherapie und systemischer Therapie mit Trastuzumab und Taxan in einer vergleichbaren palliativen Therapiesituation wie Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und Progress auf die systemische Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan. [118]

c), d) Eine weitere Unterscheidung der Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline wird nicht vorgenommen. Tatsächlich ist eine gesonderte Betrachtung dieser Patienten in EMILIA auch nicht möglich. Auf Basis der dokumentierten medizinischen Anamnese und Vorerkrankungen bei Baseline lässt sich nur für 14 der 386 (3,4 %) Patienten in der EMILIA-Studie, die kein Anthrazyklin als Vortherapie erhalten hatten, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Kontraindikation gegen eine Anthrazyklintherapie ableiten. [119] Diese Teilgruppe ist somit in der EMILIA-Studie nicht exakt bestimmbar, aber auch in diesem Fall sehr klein: Bei weniger als 3-4 % der Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung in beiden Armen kann davon ausgegangen werden, dass sie nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen. Diese Teilgruppe ist damit zum einen (i) so klein, und zum anderen (ii) so unsicher bestimmbar (sowohl a priori wie auch hier a posteriori) dass auf einen Interaktionstest verzichtet werden muss, da kein auch nur annähernd signifikantes Ergebnis erwartet werden kann bei gleichzeitig unsicherer Basis. Darüber hinaus wird hier der Power-Verlust von Interaktionstests bedeutsam. Aufgrund medizinischer wie auch methodischer Aspekte wurde deshalb die Teilgruppe nicht abgetrennt oder gesondert ausgewiesen.

Generell wird in klinischen Studien beim metastasierten Mammakarzinom zwar häufig die Anthrazyklinvorbehandlung ausgewiesen, die Gründe für eine nicht erfolgte Anthrazyklintherapie und im Speziellen Kontraindikationen gegen Anthrazykline werden

jedoch nicht benannt (siehe auch Anlagen 4A2-4D2). Auch für die Anwendung in der klinischen Praxis liegen keine verlässlichen Daten darüber vor, welcher Patientenanteil im Versorgungskontext keine Anthrazyklinvortherapie aufgrund von Kontraindikationen erhielt. Die Patientendokumentation „MMF-Therapiemonitor Mammakarzinom“ erhebt lediglich in allgemeinerer Form, inwiefern die Wahl der aktuellen Therapie durch relevante Begleiterkrankungen beeinflusst wurde. Betrachtet man die Patientinnen, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben, so liegen aus Sicht der Ärzte bei einem Großteil dieser Patientinnen (84,3 %) keine therapierelevanten Begleiterkrankungen vor. Dies gilt auch, wenn man die mit Anthrazyklin vorbehandelten Patientinnen und die Patientinnen ohne Anthrazykline in der Vorbehandlung separat betrachtet (86,7 % vs. 78,0 % ohne therapierelevante Begleiterkrankung). [120] Auch wenn in der Patientendokumentation mögliche Kontraindikationen gegen Anthrazykline nicht konkret abgefragt wurden, legen diese Zahlen zumindest nahe, dass die Therapiewahl, auch bezüglich der Gabe von Anthrazyklinen, in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht durch Begleiterkrankungen limitiert wird, sondern auf einer individuellen Therapieentscheidung von Arzt und Patient basiert.

Roche hat eine Studiensynopse entwickelt um den beauflagten direkten Vergleich von T-DM1 gegenüber Anthrazyklinen zu untersuchen. Zu dieser Studiensynopse hat Roche ein Beratungsgespräch mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) durchgeführt (PEI Beratungsprotokoll). [121]

Die Tatsache, dass die beiden Subgruppen in der EMILIA Studie sich hinsichtlich outcome nicht unterscheiden, bestätigt für das PEI, dass Patienten ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung in der (Neo-)Adjuvanz genauso gut von T-DM1 profitieren wie die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung in der (Neo-)Adjuvanz.

Aus Sicht des PEI bleibt jedoch die Frage unbeantwortet, ob eine zwischengeschaltete Anthrazyklintherapie im metastasierten Setting (mit anschließender Kadcyla-Behandlung) besser ist als eine Sequenz, in der grundsätzlich kein Anthrazyklin gegeben wird.

Da eine starke Evidenz dafür vorliegt, dass Patientinnen von einer gegen HER2 gerichteten Therapie profitieren würden, kann der Vergleich im metastasierten Setting der beiden Optionen T-DM1 und Anthrazykline in dieser Situation jedoch nur in einer Studie erfolgen, deren primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben und in der ein Crossover der Patienten zu T-DM1 ausdrücklich vorgesehen sei. Eine frühzeitige Futility Analyse sollte im Protokoll beschrieben werden für den Fall mangelnder Wirksamkeit der Anthrazykline. Einen direkten Vergleich der beiden Optionen T-DM1 und Anthrazykline mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben sieht das PEI als nicht genehmigungsfähig an.

Somit könnte keine Studie mit der vom G-BA gewünschten ZVT Anthrazykline durchgeführt werden, die einen Zusatznutzen in der Dimension Mortalität zeigen könnte.

Selbst mit PFS als Endpunkt und erlaubtem cross-over erachtet das PEI die Durchführbarkeit einer solchen Studie aus den oben genannten Gründen als schwierig. Das Beratungsprotokoll des PEI macht ebenfalls den zeitkritischen Aspekt deutlich.

Stellt man diesen zeitkritischen Aspekt in den Kontext der Fachinformation für Trastuzumab Roche und der Fachinformation für z.B. Doxorubicin ist festzustellen: „Da die Halbwertszeit von Trastuzumab 28-38 Tage beträgt, kann sich Trastuzumab nach Absetzen der Behandlung noch bis zu 27 Wochen im Kreislauf befinden. Patienten, die nach Absetzen von Herceptin Anthrazykline erhalten sind wahrscheinlich einem erhöhtem Risiko für kardiale Dysfunktionen ausgesetzt. Wenn möglich sollte der Arzt eine Anthrazyklin- Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden." Damit sind Anthrazykline in der zweiten Therapielinie nach Progress unter Trastuzumab Roche nicht indiziert. Eine Therapiepause von 27 Wochen ist bei einer Patientin, die bis zum Progress Trastuzumab Roche erhalten hat und nun einer weiteren unmittelbar anschließenden Therapie bedarf, nicht möglich.

Damit werden, im weiteren Verlauf des Dossiers, auf Basis eines direkten Vergleichs mittels der randomisierten, kontrollierten EMILIA-Studie, 3 Populationen mit entsprechender ZVT dargestellt:

Roche-Position:

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben – nachfolgend als „**Gesamtpopulation**" bezeichnet – gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.

G-BA – Position:

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie **Anthrazykline**, Taxane und Trastuzumab enthaltend – nachfolgend als „**Teilpopulation 1**" bezeichnet – vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.

- Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, **jedoch ohne Anthrazykline** – nachfolgend als „**Teilpopulation 2**" bezeichnet – vs. Lapatinib in Kombination mit Capecitabin.

Grundsätzlich entsprechen wie schon in Modul 3 ausführlich begründet nach Auffassung von Roche die vom G-BA getroffene Aufteilung der Zielpopulationen und die dazu bestimmten ZVTen nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis.

Im Folgenden wird der Fragestellung nachgegangen: „**Hat die vorherige Therapie mit Anthrazyklinen gegenüber einer fehlenden vorherigen Anthrazyklin-Behandlung eine effektmodifizierende Wirkung auf die Wirksamkeit von T-DM1?**"

Hierfür wurden die Daten der pivotalen Studie EMILIA (BO21977) verwendet und folgende Prüfstrategie angewandt:

(1) Für alle Patienten wurde der Status einer vorherigen Anthrazyklintherapie geprüft (y / n)

(2) Für sämtliche Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden Interaktionstests durchgeführt, die wegen fehlender Prä-Spezifikation und Multipliztitätsadjustierung jedoch ausschließlich als vorsichtiger Anhaltspunkt gewertet werden können und nur in der Gesamtschau (verschiedene Endpunkte und unterschiedliche Analyseaspekte) einen Hinweis ergeben.

(3) Auf der Endpunkt-, nicht der Subgruppenebene, wurde der Interaktionstest jeweils für die Analyse mit und ohne Kovariablen im Analysemodell bestimmt. Es waren dies die präspezifizierten Kovariablen im Analysemodell

- Geographische Region (USA, Westeuropa, Asien, andere)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien (0-1, > 1)
- Krankheitsschwere nach Arzteinschätzung (viszeral, nicht-viszeral)

Durch die Unterschiede in beiden Interaktionstermen kann als zusätzliche Information der Einfluss der o.g. Subgruppen gewonnen werden.

(4) Lagen für einen Endpunkt verschiedene Auswertezeitpunkte vor, so wurden für alle Zeitpunkte beide Tests berechnet.

Interaktionstests, die für den gleichen Endpunkt evtl. noch zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet wurden, können nicht als vollständig unabhängig angenommen werden.

Roche teilt die Sicht des IQWiG mit Blick auf die Belastbarkeit von post-hoc Interaktionstests in dessen rigider Interpretation nicht, wonach auf der Ebene jeden Endpunktes die Interaktion als Hinweis bzw. Beleg interpretiert werden kann. Allerdings kann das Gesamtbild über alle Endpunkte und Tests hinweg als eine vorsichtige Interpretationshilfe verwandt werden.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit

Bei lediglich zwei Wirksamkeitsendpunkten (‚Klinisch relevante Verbesserung der Symptome ‘, ‚Clinical Benefit Rate Prüfarzt‘) weisen die Interaktionstests p-Werte kleiner als 0,2 auf, alle andere Testergebnisse deuten in der IQWiG-Methodik nicht auf eine Interaktion hin.

Tabelle 4-10: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Time-to-Event Wirksamkeitsendpunkten

Wirksamkeits-endpunkt	**Daten-schnitt**	**Anthra-zyklin-vorbehand-lung**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion**	
			stratifizierte Analyse	**stratifizierte Analyse p-Wert**	**unstratifizierte Analyse p-Wert**
OS	Jan 12	Ja	0,638 [0,459; 0,886]	0,8245	0,667
		Nein	0,598 [0,360; 0,994]		
	Jul 12	Ja	0,699 [0,532; 0,918]	0,7500	0,4363
		Nein	0,667 [0,454; 0,979]		
PFS IRC	Jan 12	Ja	0,687 [0,553; 0,854]	0,5697	0,4137
		Nein	0,626 [0,474; 0,826]		
PFS Prüfarzt	Jan 12	Ja	0,624 [0,505; 0,770]	0,2417	0,4528
		Nein	0,768 [0,591; 0,996]		
Zeit bis zur Symptom-progression	Jan 12	Ja	0,812 [0,647; 1,018]	0,6802	0,5397
		Nein	0,777 [0,576; 1,049]		
	Jul 12	Ja	0,804 [0,647; 0,999]	0,6356	0,5062
		Nein	0,735 [0,554; 0,974]		
Zeit bis zum Therapieversagen	Jan 12	Ja	0,674 [0,552; 0,822]	0,3256	0,5131
		Nein	0,812 [0,630; 1,045]		

Tabelle 4-11: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Wirksamkeitsendpunkten mit Relativen Risiken

Wirksamkeits-endpunkt	Daten-schnitt	Anthrazyklin-vorbehandlung	Relatives Risiko [95% CI]	Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion Logistisches Modell	
			stratifizierte Analyse	stratifizierte Analyse p-Wert	unstratifizierte Analyse p-Wert
ORR IRC	Jan 12	Ja	1,375 [1,084; 1,744]	0,7206	0,7401
		Nein	1,472 [1,091; 1,986]		
ORR Prüfarzt	Jan 12	Ja	1,283 [1,047; 1,572]	0,3932	0,3219
		Nein	1,542 [1,171; 2,031]		
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	Jan 12	Ja	1,045 [0,894; 1,221]	0,1559	0,1728
		Nein	1,261 [1,020; 1,560]		
	Jul 12	Ja	1,070 [0,924; 1,238]	0,1189	0,1285
		Nein	1,303 [1,067; 1,591]		
Clinical Benefit Rate IRC	Jan 12	Ja	1,217 [1,028; 1,442]	0,2649	0,2483
		Nein	1,497 [1,175; 1,908]		
Clinical Benefit Rate Prüfarzt	Jan 12	Ja	1,159 [0,996; 1,349]	0,1533	0,0996
		Nein	1,477 [1,190; 1,834]		

Der synoptische Blick über die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte und der unterschiedlichen Analysemodelle hinweg deutet auf sehr konsistente Ergebnisse hin, die gegen die Annahme einer Effektmodifikation durch die Anthrazyklin-Vorbehandlung sprechen.

Die Ergebnisse für die Sicherheitsendpunkte sind über die Analysemodelle hinweg sehr konsistent. Bei drei Endpunkten findet sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein Hinweis auf eine mögliche Interaktion (Patienten mit UEs Grad 4, Patienten mit UEs Grad 5, Patienten mit SUEs)mit einem p-Wert kleiner gleich 0,2.

Tabelle 4-12: Darstellung der Ergebnisse des Tests auf Interaktion der Subgruppe Anthrazyklinvortherapie von Sicherheitsendpunkten

Sicherheits-endpunkt	Anthrazyklin-vorbehandlung	Datenschnitt 1, Januar 2012			Datenschnitt 2, Juli 2012		
		Relatives Risiko [95% KI]	Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion Logistisches Modell		Relatives Risiko [95% KI]	Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion Logistisches Modell	
		stratifizierte Analyse	stratifizierte Analyse p-Wert	unstratifizierte Analyse p-Wert	stratifizierte Analyse	stratifizierte Analyse p-Wert	unstratifizierte Analyse p-Wert
Patienten mit UE	Ja	0,980 [0,948; 1,012]	0,6459	0,6548	0,987 [0,958; 1,016]	0,7529	0,7592
	Nein	0,984 [0,957; 1,011]			0,989 [0,964; 1,015]		
Patienten mit UE Grad ≥ 3	Ja	0,720 [0,606; 0,855]	0,8584	0,8200	0,737 [0,626; 0,867]	0,9368	0,9795
	Nein	0,712 [0,580; 0,873]			0,760 [0,631; 0,916]		
Patienten mit UE Grad 3	Ja	0,649 [0,531; 0,792]	0,5547	0,5932	0,673 [0,556; 0,814]	0,5815	0,6167
	Nein	0,724 [0,577; 0,908]			0,749 [0,607; 0,925]		
Patienten mit UE Grad 4	Ja	1,675 [0,860; 3,263]	0,0952	0,0967	1,518 [0,808; 2,851]	0,1836	0,1874
	Nein	0,670 [0,280; 1,602]			0,754 [0,325; 1,747]		
Patienten mit UE Grad 5	Ja	0,248 [0,028; 2,201]	0,5392	0,5294	0,248 [0,028; 2,201]	0,1625	0,1794
	Nein	0,000 [;]			2,011 [0,184; 21,99]		

Sicherheits-endpunkt	Anthrazyklin-vorbehandlung	Datenschnitt 1, Januar 2012			Datenschnitt 2, Juli 2012		
		Relatives Risiko [95% KI]	Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion Logistisches Modell		Relatives Risiko [95% KI]	Likelihood-Ratio Test auf Behandlungseffekt Interaktion Logistisches Modell	
		stratifizierte Analyse	stratifizierte Analyse p-Wert	unstratifizierte Analyse p-Wert	stratifizierte Analyse	stratifizierte Analyse p-Wert	unstratifizierte Analyse p-Wert
Patienten mit SUE	Ja	1,009 [0,713; 1,428]	0,1808	0,1369	0,973 [0,701; 1,351]	0,5607	0,4576
	Nein	0,642 [0,396; 1,041]			0,788 [0,506; 1,227]		
Patienten mit Behandlungs-abbruch aufgrund UE	Ja	0,543 [0,307; 0,959]	0,9906	0,9074	0,611 [0,364; 1,028]	0,6963	0,7530
	Nein	0,574 [0,291; 1,134]			0,541 [0,292; 1,004]		

Für Patienten mit UE Grad 4 findet sich dieser mögliche Hinweis im ersten Datenschnitt als auch im zweiten Datenschnitt. Bei Patienten mit SUE findet sich ein Hinweis auf eine Interaktion nur im ersten Datenschnitt. Bei einem Endpunkt (Patienten mit UE Grad 5) verringert sich der p-Wert vom ersten Datenschnitt zum zweiten Datenschnitt. Speziell bei diesem sind die Fallzahlen in einer Subgruppe aber so gering (UE Grad 5 in Gruppe keine Anthrazyklinvortherapie mit N = 191 mit n = 1 Fällen im Lap+Cap Arm und N = 190 mit n = 2 Fällen im T-DM1 Arm), dass ein KI für das relative Risiko von [0,184; 21,99] resultiert. Damit lässt das KI eine Veränderung um etwa den Faktor 100 zu, was inhaltlich sicher wenig belastbar ist.

Fazit

Werden die Überlegungen zu den Interaktionstests bei den Subgruppenanalysen für diese Fragestellung analog geführt (à Verweis zu Abschnitt 4.3.1.3.2) dann ergeben sich bei 17 Variablen mit 2 Analysemodellen (davon 3 die durch IRC als auch durch den Prüfarzt beurteilt wurden) und 2 Datenschnitten bei 10 Variablen insgesamt 54 Interaktionstests.

Bei dieser Anzahl von Tests zum nicht-adjustierten Niveau alpha = 0,2 sind bis zu 11 Ergebnisse als zufällig zu werten. Die Zahl von hier beobachteten 14 Ergebnissen liegt nur deshalb höher, da viele Tests nicht vollständig unabhängig sind (z. B. die Analysemodelle mit bzw. ohne Kovariablen, Bestimmung durch IRC als auch Prüfarzt oder die Analyse zu verschiedenen Zeitpunkten).

Gleichzeitig weist kein Test einen p-Wert von $\leq 0,05$ auf, obwohl dies aufgrund der Zahl der durchgeführten Tests mindestens 3 Mal zufällig zu erwarten gewesen wäre.

Damit gibt es für keinen Endpunkt einen Interaktionstest unterhalb des Signifikanzniveaus von 5 % und lediglich 1/5 der Endpunkte weist z.B. über die Datenschnitte hinweg konsistent einen Interaktionstest zum Signifkanzniveau kleiner 20 % auf (genauer: $0,05 < \text{p-Wert} \leq 0,2$). Zwei weitere Endpunkte (i.e. 2/17 der Endpunkte) haben sporadisch einen Interaktionstest in diesem Bereich ($0,05 < \text{p-Wert} \leq 0,2$).

Über alle Endpunkte, Datenschnitte und Analysemodelle hinweg findet sich trotz nicht erfolgter Adjustierung kein Test der in der IQWiG-Methodik den Beleg einer Interaktion anzeigt ($p \leq 0.05$), nur wenige Endpunkte haben konsistent gemäß der IQWiG-Methodik den Hinweis auf eine Interaktion ($p \leq 0.2$). Auch wenn Roche die Belastbarkeit von post-hoc Interaktionstests in dieser rigiden Interpretation, d.h. auf der Ebene jeden Endpunktes, nicht teilt so kann doch das Gesamtbild über alle Endpunkte und Tests hinweg als ein vorsichtiger Hinweis gewertet werden: [1] Dieser ergibt dass es aus methodischer Sicht keine Evidenz auf eine Effektmodifikation der Anthrazyklinvorbehandlung in vorherigen Linien auf die Ergebnisse der aktuellen Linie gibt.

Die Tatsache, dass die beiden Subgruppen in der EMILIA Studie sich hinsichtlich outcome nicht unterscheiden, bestätigt für das PEI, dass Patienten ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung

in der (Neo-)Adjuvanz genauso gut von T-DM1 profitieren wie die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung in der (Neo-)Adjuvanz. [121]

Nachfolgend werden die demographischen und Baselinecharakteristika der Patienten tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baseline-charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Gesamtpopulation**

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	986 (99,5 %)	492 (99,2 %)	494 (99, 8 %)
Männlich	5 (0,5 %)	4 (0,8 %)	1 (0,2 %)
n	991	496	495
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	52,7	53,2 (10,8)	52,2 (11,0)
Median	53,0	53,0	53,0
Min-Max	24,0 - 84,0	24,0 - 83,0	25,0 - 84,0
n	991	496	495
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	70,1	70,9 (18,5)	69,3 (14,4)
Median	67	68,0	66,0
Min-Max	37,2 - 221,0	37,2 – 221,0	43,0 – 133,0
n	982	487	495
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	161,24	161,2 (7,3)	161,3 (7,4)
Median	161	161,0	162,0
Min-Max	134,6 – 185,0	140,0 – 185,0	134,6 – 185,0
n	976	489	487
Baseline Körperoberfläche [m^2]			
Mittelwert (SD)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)
Median	1,74	1,8	1,7
Min-Max	1,3 – 3,1	1,3 – 3,1	1,4 – 2,5
n	974	487	487
Region [Anzahl; %]			
USA	270 (27,2 %)	136 (27,4 %)	134 (27,1 %)
West-Europa	317 (32,0 %)	160 (32,3 %)	157 (31,7 %)
Asien	158 (15,9 %)	76 (15,3 %)	82 (16,6 %)
Weitere	246 (24,8 %)	124 (25,0 %)	122 (24,6 %)
n	991	496	495

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	107 (10,8 %)	57 (11,5 %)	50 (10,1 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	790 (79,7 %)	390 (78,6 %)	400 (80,8 %)
Unbekannt	94 (9,5 %)	49 (9,9 %)	45 (9,1 %)
n	*991*	496	495
Rasse [Anzahl; %]			
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	13 (1,3 %)	7 (1,4 %)	6 (1,2 %)
Asiatisch	180 (18,2 %)	86 (17,3 %)	94 (19,0 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	50 (5,0 %)	21 (4,2 %)	29 (5,9 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	4 (0,4 %)	3 (0,6 %)	1 (0,2 %)
Kaukasisch	732 (73,9 %)	374 (75,4 %)	358 (72,3 %)
Unbekannt	12 (1,2 %)	5 (1,0 %)	7 (1,4 %)
n	991	496	495
Baseline ECOG Status [Anzahl; %]			
0	611 (61,7 %)	312 (63,9 %)	299 (60,6 %)
1	370 (37,3 %)	176 (36,1 %)	194 (39,4 %)
n	981	488	493
Baseline LVEF [%] - lokal bewertet			
Mittelwert (SD)	62,25 (6,5)	62,1 (6,6)	62,4 (6,4)
Median	62.	61,0	62,0
Min-Max	50,0 – 88,0	50,0 - 88,0	50,0 - 87,0
n	961	472	489
Baseline LVEF [%] - zentral bewertet			
Mittelwert (SD)	61,4 (6,2)	61,25 (6,3)	61,6 (6,2)
Median	61,2.	60,9	61,5
Min-Max	31,3 – 82,0	41,0 – 82,0	31,3 – 81,0
n	747	370	377
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei lokaler Beurteilung [Anzahl; %]			
Nein	948 (95,7 %)	471 (95,0 %)	477 (96,6 %)
Ja	42 (4,2 %)	25 (5,0 %)	17 (3,4 %)
n	990	496	494
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei zentraler Beurteilung [Anzahl; %]			
Nein	755 (76,2 %)	381 (87,0 %)	374 (85,6 %)
Ja	18 (1,8 %)	12 (2,7 %)	6 (1,4 %)
n.e.	102 (11,10,3 %)	45 (10,3 %)	57 (13,0 %)
n	875	438	437
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (Prüfarzteinschätzung (IVRS)) [Anzahl; %]			
Viszeral	669 (67,5 %)	335 (67,5 %)	334 (67,5 %)
Nicht-viszerale	322 (32,5 %)	161 (32,5 %)	161 (32,5 %)
n	991	496	495

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (IRC basiert) [Anzahl; %]			
Viszeral*	672 (67,8 %)	336 (67,7 %)	336 (67,9 %)
Nicht-viszeral	319 (32,2 %)	160 (32,3 %)	159 (49,9 %)
n	991	496	495
Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen LABC od. mBC			
0-1	609 (61,5 %)	305 (61,5 %)	304 (61,4 %)
>1	382 (38,5 %)	191 (38,5 %)	191 (38,6 %)
n	991	496	495
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
Nein	135 (13,6 %)	71 (14,3 %)	64 (12,9 %)
Ja	856 (86,4 %)	425 (85,7 %)	431 (87,1 %)
n	991	496	495
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
Nein	205 (20,7 %)	107 (21,6 %)	98 (19,8 %)
Ja	786 (79,3 %)	389 (78,4 %)	397 (80,2 %)
n	991	496	495
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
1	265 (26,7 %)	134 (27,0 %)	131 (26,5 %)
2	330 (33,3 %)	160 (32,3 %)	170 (34,3 %)
3+	393 (39,7 %)	199 (40,1 %)	194 (39,2 %)
unbekannt	3 (0,3 %)	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)
n	991	496	495
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
1	294 (29,7 %)	151 (30,4 %)	143 (28,9 %)
2	311 (31,4 %)	156 (31,5 %)	155 (31,3 %)
3+	364 (36,7 %)	175 (35,3 %)	189 (38,2 %)
unbekannt	22 (2,2 %)	14 (2,8 %)	8 (1,6 %)
n	991	496	495

ITT-Population (Gruppen nach randomisierter Behandlung).
n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
Datenquelle: Tabelle 13 aus CSR 08 / 2012 S. 102-105 und zusätzliche Analysen. [79]
Snapshot Date: 20. Mai 2012; 1. Datenschnitt Januar 2012.
*Viszeral = Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung durch IRC).

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Gesamtpopulation**

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung			
Mittelwert (SD)	54,1 (50)	54,7 (51,2)	53,4 (48,8)
Median	39,5.	40,1	37,8
Min-Max	1 – 379	2,9 – 379,4	1,4 – 357,9
n	986	494	492
Zeit zwischen LABC oder mBC Diagnose und Randomisierung			
Mittelwert (SD)	24,4 (27,3).	25,5 (30,7)	23,4 (23,4)
Median	16,7.	15,7	17,5
Min-Max	0 – 292	0,4 – 292,0	0,5 – 181,2
n	991	496	495
Stadium bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Stadium I	87 (8,8 %)	43 (8,7 %)	44 (8,9 %)
Stadium II	266 (26,8 %)	139 (28,0 %)	127 (25,7 %)
Stadium III	293 (29,6 %)	138 (27,8 %)	155 (31,3 %)
Stadium IV	245 (24,7 %)	131 (26,4 %)	114 (23,0 %)
Unbekannt	100 (10,1 %)	45 (9,1 %)	55 (11,1 %)
n	991	496	495
Lokalisation bei intialer Diagnose [Anzahl; %]			
Linke Brust	500 (50,5 %)	251 (50,6 %)	249 (50,3 %)
Rechte Brust	466 (47,0 %)	232 (46,8 %)	234 (47,3 %)
Rechte + linke Brust	18 (1,8 %)	10 (2,0 %)	8 (1,6 %)
Unbekannt	7 (0,7 %)	3 (0,6 %)	4 (0,8 %)
n	991	496	495
Histologischer Befund bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Infiltrierendes duktales Karzinom	903 (91,1 %)	451 (90,9 %)	452 (91,3 %)
Infiltrierendes lobuläres Karzinom	49 (4,9 %)	27 (5,4 %)	22 (4,4 %)
Weitere	85 (8,6 %)	42 (8,5 %)	43 (8,7 %)
n	991	496	495
ER und PR Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
ER+ u. PR+	331 (33,4 %)	155 (31,3 %)	176 (35,6 %)
ER+ u. PR-	165 (16,6 %)	86 (17,3 %)	79 (16,0 %)
ER- u. PR+	38 (3,8 %)	15 (3,0 %)	23 (4,6 %)
ER- u. PR-	426 (43,0 %)	224 (45,2 %)	202 (40,8 %)
ER- u. PR unbekannt	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
ER+ u. PR unbekannt	11 (1,1 %)	7 (1,4 %)	4 (0,8 %)
Unbekannt	18 (1,8 %)	8 (1,6 %)	10 (2,0 %)
n	991	496	495

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Menopausaler Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Prämenopausal	451 (45,5 %)	229 (46,2 %)	222 (44,8 %)
Perimenopausal	38 (3,8 %)	16 (3,2 %)	22 (4,4 %)
Postmenopausal	400 (40,4 %)	204 (41,1 %)	196 (39,6 %)
Unbekannt	79 (8,0 %)	38 (7,7 %)	41 (8,3 %)
Nicht anwendbar	23 (2,3 %)	9 (1,8 %)	14 (2,8 %)
n	991	496	495
Vorherige systemische Krebstherapie für LABC oder mBC [Anzahl; %]			
Nein*	118 (11,9 %)	58 (11,7 %)	60 (12,1 %)
Ja	873 (88,1 %)	438 (88,3 %)	435 (87,9 %)
n	991	496	495
Vorherige systemische Therapie (Typ) [Anzahl; %]			
Chemo / Anthrazykline	605 (61,0 %)	302 (60,9 %)	303 (61,2 %)
Chemo / Taxane	987 (99,6 %)	494 (99,6 %)	493 (99,6 %)
Chemo / weitere	767 (77,4 %)	382 (77,0 %)	385 (77,8 %)
Hormone	409 (41,3 %)	204 (41,1 %)	205 (41,4 %)
Biologika	34 (3,4 %)	21 (4,2 %)	13 (2,6 %)
Trastuzumab	990 (99,9 %)	495 (99,8 %)	495 (100,0 %)
Pertuzumab	94 (9,5 %)	43 (8,7 %)	51 (10,3 %)
Myeloablative Therapie	2 (0,2 %)	2 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Weitere zielgerichtete investigative Therapien	33 (3,3 %)	17 (3,4 %)	16 (3,32 %)
Weitere	46 (4,6 %)	22 (4,4 %)	24 (4,8 %)
n	991	496	495
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (inkl. Hormone)			
Median	5,0	5,0	5,0
Min-Max	2,0 – 18,0	2,0 – 14,0	2,0 – 18,0
n	991	496	495
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (exkl. Hormone)			
Median	5,0	5,0	5,0
Min-Max	2,0 – 17,0	2,0 - 13,0	2,0 – 17,0
n	991	496	495
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient im metastasierten Setting* (inkl. Hormone)			
Median	3,0	3,0	3,0
Min-Max	1,0 – 14,0	1,0 – 14,0	1,0 - 12,0
n	873	438	435
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient im metastasierten Setting* (exkl. Hormone)			
Median	3,0	3,0	3,0
Min-Max	1,0 - 13,0	1,0 - 13,0	1,0 - 9,0
n	859	430	429

	Total N = 991	**Lapatinib + Capecitabin** N = 496	**Trastuzumab Emtansin** N = 495
Zeit seit der letzten Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	4,6 (9,1)	4,8 (10,3)	4,5 (7,9)
Median	1,5	1,5	1,5
Min-Max	0 – 98	-0,1 – 98,4	0,2 – 62,6
n	990	495	495
Dauer der vorherigen Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	19,4 (18,2)	19,8 (18,8)	19,0 (17,6)
Median	13,8.	13,9	13,8
Min-Max	0 – 150	0,0 – 115,9	0,0 - 149,8
n	991	496	495
Vorherige Therapie mit Trastuzumab gegen LABc oder mBC [Anzahl; %]			
Nein**	155 (15,6 %)	77 (15,5 %)	78 (15,8 %)
Ja	836 (84,4 %)	419 (84,5 %)	417 (84,2 %)
n	991	496	495
Vorherige Brustkrebschirurgie [Anzahl; %]			
Ja	880 (88,8 %)	435 (87,7 %)	445 (89,9 %)
Nein	111 (11,2 %)	61 (12,3 %)	50 (10,1 %)
n	991	496	495
Vorherige Strahlentherapie [Anzahl; %]			
Ja	713 (71,9 %)	355 (71,6 %)	358 (72,3 %)
Nein	278 (28,1 %)	141 (28,4 %)	137 (27,7 %)
n	991	496	495
Strahlentherapeutisches Setting [Anzahl; %]			
Adjuvant	464 (46,8 %)	221 (62,3 %)	243 (68,1 %)
Neo-adjuvant	11 (1,1 %)	5 (1,4 %)	6 (1,7 %)
LABC / mBC	354 (35,7 %)	178 (50,1 %)	176 (49,3 %)
Weitere	20 (2,0 %)	10 (2,8 %)	10 (2,8 %)
n	712	355	357

ITT-Population (Gruppen nach randomisierter Behandlung).
n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
Datenquelle: Tabelle 14, 15 und 16 aus CSR 08 / 2012 S.107-108 und 110-112 und zusätzliche Analysen. [79]
Snapshot Date: 20. Mai 2012; 1. Datenschnitt Januar 2012.
* Patienten haben die vorherige systemische Krebstherapie in einem früherem Stadium als mBC erhalten.
** Patienten haben die vorherige Therapie mit Trastuzumab in einem früherem Stadium als mBC erhalten.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baseline-charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	602 (99,5 %)	299 (99,0 %)	303 (100 %)
Männlich	3 (0,5%)	3 (1,0 %)	----
n	605	302	303
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	51,6 (10,2)	52 (10,3)	51,2 (10,1)
Median	52	52	52
Min-Max	24 - 80	24 - 80	27 - 77
n	605	302	303
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	69,9 (16,6)	70,4 (18,7)	69,4 (14,2)
Median	67	67	67
Min-Max	39,4 - 221	39,4 - 221	43 - 125
n	600	297	303
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	161,2 (7,4)	161,4 (7,4)	161,1 (7,4)
Median	161	161	161
Min-Max	134,6 - 185	140 - 185	134,6 - 185
n	596	299	297
Baseline Körperoberfläche [m^2]			
Mittelwert (SD)	1,76 (0,2)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)
Median	1,37	1,7	1,7
Min-Max	1,34 – 3,12	1,3 – 3,1	1,4 – 2,5
n	600	297	297
Region [Anzahl; %]			
USA	119 (19,7 %)	56 (18,5 %)	63 (20,8 %)
West-Europa	207 (34,2 %)	107 (35,4 %)	100 (33,0 %)
Asien	100 (16,5 %)	50 (16,6 %)	50 (16,5 %)
Weitere	179 (29,6%)	89 (29,5 %)	90 (29,7 %)
n	605	302	303
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	67 (11,1 %)	36 (11,9 %)	31 (10,2 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	480 (79,3 %)	239 (79,1 %)	241 (79,5 %)
Unbekannt	58 (9,6 %)	27 (8,9 %)	31 (10,2 %)
n	605	302	303

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Rasse [Anzahl; %]			
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	11 (1,8 %)	7 (2,3 %)	4 (1,3 %)
Asiatisch	111 (18,3 %)	56 (18,5 %)	55 (18,2 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	20 (3,3 %)	10 (3,3 %)	10 (3,3 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	3 (0,5 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)
Kaukasisch	454 (75,0 %)	226 (74,8 %)	228 (75,2 %)
Unbekannt	6 (1,0 %)	1 (0,3 %)	5 (1,7 %)
n	611	302	303
Baseline ECOG Status [Anzahl; %]			
0	384 (63,5 %)	195 (64,6 %)	189 (62,4 %)
1	215 (35,5 %)	102 (33,8 %)	113 (37,3 %)
unbekannt	6 (1,0 %)	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)
n	608	302	303
Baseline LVEF [%] - lokal bewertet			
Mittelwert (SD)	61,7 (6,4)	61,7 (6,3)	61,6 (6,5)
Median	61	60	61
Min-Max	50 - 83	50 - 83	50 - 82
n	587	288	299
Baseline LVEF [%] - zentral bewertet			
Mittelwert (SD)	60,8 (6,0)	60,5 (5,8)	61,1 (6,2)
Median	60,8	60,1	61,2
Min-Max	43,8 - 81	43,8 – 77,2	43,8 - 81
n	455	224	231
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei lokaler Beurteilung[Anzahl; %]			
Nein	577 (95,4 %)	283 (93,7 %)	294 (97,0 %)
Ja	27 (4,5 %)	19 (6,3 %)	8 (2,6 %)
unbekannt	1 (0,2 %)	----	1 (0,3 %)
n	605	302	303
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei zentraler Beurteilung [Anzahl; %]			
n.e.	60 (9,9 %)	23 (7,6 %)	37 (12,2 %)
Nein	458 (75,7 %)	230 (76,2 %)	228 (75,2 %)
Ja	13 (2,1 %)	9 (3,0 %)	4 (1,3 %)
unbekannt	74 (12,2 %)	40 (13,2 %)	34 (11,2 %)
n	605	302	303
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (Prüfarzt Einschätzung (IVRS)) [Anzahl; %]			
Viszeral	302 (66,4 %)	194 (64,2 %)	208 (68,6 %)
Nicht-viszeral	203 (33,6 %)	108 (35,8 %)	95 (31,4 %)
n	605	302	303

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (IRC basiert) [Anzahl; %]			
Viszeral*	412 (68,1 %)	200 (66,2 %)	212 (70,0 %)
Nicht-viszeral	193 (31,9 %)	102 (33,8 %)	91 (30,0 %)
n	605	302	303
Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen LABC od. mBC [Anzahl; %]			
0-1	338 (55,9 %)	174 (57,6 %)	164 (54,1 %)
>1	267 (44,1 %)	128 (42,4 %)	139 (45,9 %)
n	605	302	303
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
Nein	84 (13,9 %)	40 (13,2 %)	44 (14,5 %)
Ja	521 (86,1 %)	262 (86,8 %)	259 (85,5 %)
n	605	302	303
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
Nein	130 (21,5 %)	71 (23,5 %)	59 (19,5 %)
Ja	475 (78,5 %)	231 (76,5 %)	244 (80,5 %)
n	605	302	303
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
1	173 (28,6 %)	89 (29,5 %)	84 (27,7 %)
2	196 (32,4 %)	93 (30,8 %)	103 (34,0 %)
3+	235 (38,8 %)	119 (39,4 %)	116 (38,3 %)
unbekannt	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)	----
n	605	302	303
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
1	191 (31,6 %)	98 (32,5 %)	93 (30,7 %)
2	196 (32,4 %)	106 (35,1 %)	90 (29,7 %)
3+	204 (33,7 %)	90 (29,8 %)	114 (37,6 %)
unbekannt	14 (2,3 %)	8 (2,6 %)	6 (2,0 %)
n	605	302	303

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung durch IRC).
Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977) , **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Zeit zwischen intialer Diagnose und Randomisierung [Monate]			
Mittelwert (SD)	60,3 (46,5)	62 (49)	59 (44)
Median	48,2	50	47
Min-Max	1 - 379	3 - 379	1 - 289
n	604	301	303
Zeit zwischen LABC oder mBC Diagnose und Randomisierung			
Mittelwert (SD)	25 (26,9)	26 (28)	24 (25)
Median	17,4	16	18
Min-Max	0 - 191	0 - 191	1 - 181
n	605	302	303
Stadium bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Stadium I	52 (8,6 %)	26 (8,6 %)	26 (8,6 %)
Stadium II	210 (34,7 %)	113 (37,4 %)	97 (32,0 %)
Stadium III	232 (38,3 %)	103 (34,1 %)	129 (42,6 %)
Stadium IV	55 (9,1 %)	34 (11,3 %)	21 (6,9 %)
Unbekannt	56 (9.3)	26 (8,6 %)	30 (9,9 %)
n	605	302	303
Lokalisation bei intialer Diagnose [Anzahl; %]			
Linke Brust	303 (50,1 %)	145 (48,0 %)	158 (52,1 %)
Rechte Brust	294 (48,6 %)	153 (50,7 %)	141 (46,5 %)
Rechte + linke Brust	5 (0,8 %)	3 (1,0 %)	2 (0,7 %)
Unbekannt	3 (0,5 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)
n	605	302	303
Histologischer Befund bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Infiltrierendes duktales Karzinom	552 (91,2 %)	275 (91,1 %)	277 (91,4 %)
Infiltrierendes lobuläres Karzinom	32 (5,3 %)	19 (6,3 %)	13 (4,3 %)
Weitere	48 (7,9 %)	24 (7,9 %)	24 (7,9 %)
n	605	302	303
ER und PR Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
ER+ u. PR+	188 (31,1 %)	94 (31,1 %)	94 (31,0 %)
ER+ u. PR-	88 (14,5 %)	44 (14,6 %)	44 (14,5 %)
ER- u. PR+	284 (46,9 %)	10 (3,3 %)	13 (4,3 %)
ER- u. PR-	23 (3,8 %)	141 (46,7 %)	143 (47,2 %)
ER- u. PR unbekannt	2 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)
ER+ u. PR unbekannt	10 (1,7 %)	7 (2,3 %)	3 (1,0 %)
Unbekannt	10 (1,7 %)	5 (1,7 %)	5 (1,7 %)
n	605	302	303

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Menopausaler Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Prämenopausal	296 (48,9 %)	150 (49,7 %)	146 (48,2 %)
Perimenopausal	24 (4,0 %)	12 (4,0 %)	12 (4,0 %)
Postmenopausal	212 (35,0 %)	107 (35,4 %)	105 (34,7 %)
Unbekannt	55 (9,1 %)	26 (8,6 %)	29 (9,6 %)
Nicht anwendbar	18 (3,0 %)	7 (2,3 %)	11 (3,6 %)
n	605	302	303
Vorherige systemische Krebstherapie für LABC oder mBC [Anzahl; %]			
Nein*	88 (14,5 %)	46 (15,2 %)	42 (13,9 %)
Ja	517 (85,5 %)	256 (84,8 %)	261 (86,1 %)
n	605	302	303
Vorherige systemische Therapie (Typ) [Anzahl; %]			
Chemo / Anthrazykline	605 (100 %)	302 (100,0 %)	303 (100,0 %)
Chemo / Taxane	601 (99.3 %)	300 (99,3 %)	301 (99,3 %)
Chemo / weitere	584 (96,5 %)	292 (96,7 %)	292 (96,4 %)
Hormone	252 (41,7 %)	126 (41,7 %)	126 (41,6 %)
Biologika	16 (2,6 %)	10 (3,3 %)	6 (2,0 %)
Trastuzumab	604 (99,8 %)	301 (99,7 %)	303 (100 %)
Pertuzumab	52 (8,6 %)	27 (8,9 %)	25 (8,3 %)
Myeloablative Therapie	2 (0,3 %)	2 (0,7 %)	----
Weitere zielgerichtete investigative Therapie	22 (3,6 %)	11 (3,6 %)	11 (3,6 %)
Weitere	30 (5,0 %)	14 (4,6 %)	16 (5,3 %)
n	605	302	303
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (inkl. Hormone)			
Median	6	6,0	6,0
Min-Max	3 - 14	3 - 14	3 - 13
n	605	302	303
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (exkl. Hormone)			
Median	5	5,0	5,0
Min-Max	3 - 13	3 - 13	3 - 10
n	605	302	303
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient im metastasierten Setting* (inkl. Hormone)			
Median	3	3,0	3,0
Min-Max	1 - 14	1 - 14	1 - 12
n	14	256	261

	Total N = 605	**Lapatinib + Capecitabin** N = 302	**Trastuzumab Emtansin** N = 303
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindung pro Patient im metastasierten Setting* (exkl. Hormone)			
Median	3	3,0	3,0
Min-Max	1 - 13	1 - 13	1 - 9
n	13	249	255
Zeit seit der letzten Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	5,5 (10,5)	6,0 (12)	5,0 (9)
Median	1,6	2	2
Min-Max	0 - 98	0 - 98	0 - 63
n	604	301	303
Dauer der vorherigen Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	20,2 (18,6)	21 (20)	19 (17)
Median	14,4	15	14
Min-Max	0 - 120	0 - 116	1 - 120
n	605	302	303
Vorherige Therapie mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC [Anzahl; %]			
Nein**	121 (20,0 %)	61 (20,2 %)	60 (19,8 %)
Ja	484 (80,0 %)	241 (79,8 %)	243 (80,2 %)
n	605	302	303
Vorherige Brustkrebschirurgie [Anzahl; %]			
Nein	30 (5,0 %)	19 (6,3 %)	11 (3,6 %)
Ja	575 (95,0 %)	283 (93,7 %)	292 (96,4 %)
n	605	302	303
Vorherige Strahlentherapie [Anzahl; %]			
Nein	111 (18,3 %)	62 (20,5 %9	49 (16,2 %)
Ja	494 (81,7 %)	240 (79,5 %)	254 (83,8 %)
n	605	302	303
Strahlentherapeutisches Setting [Anzahl; %]			
Adjuvant	385 (63,6 %)	182 (75,8 %)	203 (79,9 %)
Neo-adjuvant	9 (1,5 %)	4 (1,7 %)	5 (2,0 %)
LABC / mBC	203 (33,6 %)	97 (40,4 %)	106 (41,7 %)
Weitere	12 (2,0 %)	7 (2,9 %)	5 (2,0 %)
n	605	240	254

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
* Patienten haben die vorherige systemische Krebstherapie in einem früherem Stadium als mBC erhalten.
** Patienten haben die vorherige Therapie mit Trastuzumab in einem früherem Stadium als mBC erhalten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Geschlecht [Anzahl; %]			
Weiblich	384 (99,5 %)	193 (99,5 %)	191 (99,5 %)
Männlich	2 (0,5 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
n	386	194	192
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	54,4 (11,76)	55,1 (11,3)	53,7 (12,2)
Median	54	54,5	54
Min-Max	25 - 84	25 - 83	25 - 84
n	386	194	192
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	70,4 (16,7)	71,7 (18,3)	69,2 (14,8)
Median	67,6	70	64,8
Min-Max	37,2 – 144,5	37,2 - 144,5	43 - 133
n	382	190	192
Größe [cm]			
Mittelwert (SD)	161,2 (7,2)	160,9 (7,0)	161,6 (7,4)
Median	161	160	162
Min-Max	140 - 183	140 - 178	141 - 183
n	380	190	190
Baseline Körperoberfläche [m^2]			
Mittelwert (SD)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)	1,8 (0,2)
Median	1,7	1,8	1,7
Min-Max	1,3 – 2,6	1,3 – 2,6	1,4 – 2,5
n	380	190	190
Region [Anzahl; %]			
USA	151 (39,1 %)	80 (41,2 %)	71 (37,0 %)
West-Europa	110 (28,5 %)	53 (27,3 %)	57 (29,7 %)
Asien	58 (15,0 %)	26 (13,4 %)	32 (16,7 %)
Weitere	67 (17,4 %)	35 (18,0 %)	32 (16,7 %)
n	386	194	192
Ethnizität [Anzahl; %]			
Hispanisch oder Latino	40 (10,4 %)	21 (10,8 %)	19 (9,9 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	310 (80,3 %)	151 (77,8 %)	159 (82,8 %)
Unbekannt	36 (9,3 %9	22 (11,3 %)	14 (7,3 %)
n	386	194	192

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Rasse [Anzahl; %]			
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	2 (1,0 %)
Asiatisch	69 (17,9 %)	30 (15,5 %)	39 (20,3 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	30 (7,8 %)	11 (5,7 %)	19 (9,9 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Kaukasisch	278 (72,0%)	148 (76,3 %)	130 (67,7 %)
Unbekannt	6 (1,6 %)	4 (2,1 %)	2 (1,0 %)
n	386	194	192
Baseline ECOG Status [Anzahl; %]			
0	227 (58,8 %)	117 (60,3 %)	110 (57,3 %)
1	155 (40,2 %)	74 (38,1 %)	81 (42,2 %)
unbekannt	4 (1,0 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)
n	386	194	192
Baseline LVEF [%] - lokal bewertet			
Mittelwert (SD)	63,2 (6,6)	62,7 (7,0)	63,6 (6,1)
Median	62,5	61,6	63
Min-Max	50 - 88	50 - 88	50 - 87
n	374	184	190
Baseline LVEF [%] - zentral bewertet			
Mittelwert (SD)	62,4 (6,5)	62,5 (6,8)	62,4 (6,2)
Median	62	62	62
Min-Max	31,3 - 82	41 - 82	31,3 – 77,7
n	292	146	146
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei lokaler Beurteilung [Anzahl; %]			
Nein	371 (96,1 %)	188 (96,9 %)	183 (95,3 %)
Ja	15 (3,9 %)	6 (3,1 %)	9 (4,7 %)
n	386	194	192
Segmentale Wandanomalien bei Baseline bei zentraler Beurteilung [Anzahl; %]			
N.e.	42 (10,9 %)	22 (11,3 %)	20 (10,4 %)
Nein	297 (76,9 %)	151 (77,8 %)	146 (76, %)
Ja	5 (1,3 %)	3 (1.5 %)	2 (1,0 %)
unbekannt	42 (10,9 %)	18 (9,3 %)	24 (12,5 %)
n	386	194	192

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (Prüfarzt Einschätzung (IVRS)) [Anzahl; %]			
Viszeral	267 (69,2 %)	141 (72,7 %)	126 (65,6 %)
Nicht-viszeral	119 (30,8 %)	53 (27,3 %)	66 (34,4 %)
n	386	194	192
Art der Erkrankung / Krankheitstyp (IRC basiert) [Anzahl; %]			
Viszeral*	260 (67,4 %)	136 (70,1 %)	124 (64,6 %)
Nicht-viszeral	126 (32,6 %)	58 (29,9 %)	68 (35,4 %)
n	386	194	192
Anzahl chemotherapeutischer Vorbehandlungen gegen LABC od. mBC [Anzahl; %]			
0-1	271 (70,2 %)	131 (67,5 %)	140 (72,9 %)
>1	115 (29,8 %)	63 (32,5 %)	52 (27,1 %)
n	386	194	192
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
Nein	51 (13,2 %)	31 (16 %)	20 (10,4 %)
Ja	335 (86,8 %)	163 (84,0 %)	172 (89,6 %)
n	386	194	192
Messbare Erkrankung bei Baseline (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
Nein	75 (19,4 %)	36 (18,6 %)	39 (20,3 %)
Ja	311 (80,6 %)	158 (81,4 %)	153 (79,7 %)
n	386	194	192
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch Prüfarzt) [Anzahl; %]			
1	92 (23,8 %)	45 (23,2 %)	47 (24,5 %)
2	134 (34,7 %)	67 (34,5 %)	67 (34,9 %)
3+	158 (49,9 %)	80 (41,2 %)	78 (40,6 %)
unbekannt	2 (0,5 %)	2 (1,0 %)	----
n	386	194	192
Anzahl metastasierter Lokalisationen (Bewertet durch IRC) [Anzahl; %]			
1	103 (26,7 %)	53 (27,3 %)	50 (26,0 %)
2	115 (29,8 %)	50 (25,8 %)	65 (33,9 %)
3+	160 (41,5 %)	85 (43,8 %)	75 (39,1 %)
unbekannt	8 (2,1 %)	6 (3,1 %)	2 (1,0 %)
n	386	194	192

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung durch IRC).

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitscharakteristika (Brustkrebs und dessen Therapie): RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977), **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung [Monate]			
Mittelwert (SD)	44,2 (53,6)	44 (53)	44 (54)
Median	24	23	26
Min-Max	3 - 358	3 - 335	3 - 358
n	382	193	189
Zeit zwischen LABC oder mBC Diagnose und Randomisierung			
Mittelwert (SD)	23,5 (27,8)	25 (34)	22 (20)
Median	16	16	17
Min-Max	0 -292	1 - 292	0 - 156
n	386	194	192
Stadium bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Stadium I	35 (9,1 %)	17 (8,8 %)	18 (9,4 %)
Stadium II	56 (14,5 %)	26 (13,4 %)	30 (15,6 %)
Stadium III	61 (15,8 %)	35 (18 %)	26 (13,5 %)
Stadium IV	190 (49,2 %)	97 (50 %)	93 (48,4 %)
Unbekannt	44 (11,4 %)	19 (9,8 %)	25 (13,0 %)
n	386	194	192
Lokalisation bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Linke Brust	197 (51,0 %)	106 (54,6 %)	91 (47,4 %)
Rechte Brust	172 (44,6 %)	79 (40,7 %)	93 (48,4 %)
Rechte + linke Brust	13 (3,4 %)	7 (3,6 %)	6 (3,1 %)
Unbekannt	4 (1,0 %)	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)
n	386	194	192
Histologischer Befund bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Infiltrierendes duktales Karzinom	351 (90,9 %)	176 (90,7 %)	175 (91,1 %)
Infiltrierendes lobuläres Karzinom	17 (4,4 %)	8 (4,1 %)	9 (4,7 %)
Weitere	37 (9,6 %)	18 (9,3 %)	19 (9,9 %)
n	386	194	192
ER und PR Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
ER+ u. PR+	143 (37,0 %)	61 (31,4 %)	82 (42,7 %)
ER+ u. PR-	77 (19,9 %)	42 (21,6 %)	35 (18,2 %)
ER- u. PR+	15 (3,9 %)	5 (2,6 %)	10 (5,2 %)
ER- u. PR-	142 (36,8 %)	83 (42,8 %)	59 (30,7 %)
ER+ u. PR unbekannt	*1 (0,3 %)*	----	1 (0,5 %)
Unbekannt	8 (2,1)	3 (1,5 %)	5 (2,6 %)
n	386	194	192

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Menopausaler Status bei initialer Diagnose [Anzahl; %]			
Prämenopausal	155 (40,2 %)	79 (40,7 %)	76 (39,6 %)
Perimenopausal	14 (3,6 %)	4 (2,1 %)	10 (5,2 %)
Postmenopausal	188 (48,7 %)	97 (50,0 %)	91 (47,4 %)
Unbekannt	24 (6,2 %)	12 (6,2 %)	12 (6,3 %)
Nicht anwendbar	5 (1,3)	2 (1,0 %)	3 (1,6 %)
n	386	194	192
Vorherige systemische Krebstherapie für LABC oder mBC [Anzahl; %]			
Nein*	30 (7,8 %)	12 (6,2 %)	18 (9,4 %)
Ja	356 (92,2 %)	182 (93,8 %)	174 (90,6 %)
n	386	194	192
Vorherige systemische Therapie (Typ) [Anzahl; %]			
Chemo / Taxane	386 (100 %)	194 (100 %)	192 (100 %)
Chemo / weitere	183 (47,4 %)	90 (46,4 %)	93 (48,4 %)
Hormone	157 (40,7 %)	78 (40,2 %)	79 (41,1 %)
Biologika	18 (4,7 %)	11 (5,7 %)	7 (3,6 %)
Trastuzumab	386 (100 %)	194 (100 %)	192 (100 %)
Pertuzumab	42 (10,9)	16 (8,2 %)	26 (13,5 %)
Myeloablative Therapie		----	----
Weitere zielgerichtete investigative Therapie	11 (2,8 %)	6 (3,1 %)	5 (2,6 %)
Weitere	16 (4,1)	8 (4,1 %)	8 (4,2 %)
n	386	194	192
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (inkl. Hormone)			
Median	3	3	3
Min-Max	2 - 18	2 - 12	2 - 18
n	386	194	192
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindungen pro Patient (exkl. Hormone)			
Median	3	3	3
Min-Max	2 - 17	2 - 10	2 - 17
n	386	194	192
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindung pro Patient in dem metastasierten Setting* (inkl. Hormone)			
Median	3	3	3
Min-Max	1 - 7	1 - 7	2 - 7
n	356	182	174
Anzahl vorheriger systemischer Stoffe / Verbindung pro Patient in dem metastasierten Setting* (exkl. Hormones)			
Median	3	3	3
Min-Max	1 - 6	1 - 6	1 - 6
n	355	181	174

	Total N = 386	**Lapatinib + Capecitabin** N = 194	**Trastuzumab Emtansin** N = 192
Zeit seit der letzten Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	3,2 (6,3)	3 (7)	3 (6)
Median	1,3	1	1
Min-Max	0 - 65	0 - 65	0 - 50
n	386	194	192
Dauer der vorherigen Therapie mit Trastuzumab [Monate]			
Mittelwert (SD)	18,2 (17,5)	18 (17)	19 (18)
Median	12,9	13	13
Min-Max	0 - 150	2 -90	0 - 150
n	386	194	192
Vorherige Therapie mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC [Anzahl; %]			
Nein**	34 (8,8 %)	16 (8,2 %)	18 (9,4 %)
Ja	352 (91,2 %)	178 (91,8 %)	174 (90,6 %)
n	386	194	192
Vorherige Brustkrebschirurgie [Anzahl; %]			
Nein	81 (21,0 %)	42 (21,6 %)	39 (20,3 %)
Ja	305 (79,0 %)	152 (78,4 %)	153 (79,7 %)
n	386	194	192
Vorherige Strahlentherapie [Anzahl; %]			
Nein	167 (43,3 %)	79 (40,7 %)	88 (45,8 %)
Ja	219 (56,7 %)	115 (59,3 %)	104 (54,2 %)
n	386	194	192
Strahlentherapeutisches Setting [Anzahl; %]			
Neo-adjuvant	2 (0,5 %)	1 (0,9 %)	1 (1,0 %)
Adjuvant	79 (20,5 %)	39 (33,9 %)	40 (38,5 %)
LABC / mBC	151 (39,1 %)	81 (70,4 %)	70 (67,3 %)
Weitere	8 (2,1 %)	3 (2,6 %)	5 (4,8 %)
n	243	115	104

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die ausgewertet wurden.
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.
Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung mit eingingen (n).
* Patienten haben die vorherige systemische Krebstherapie in einem früherem Stadium als mBC erhalten.
** Patienten haben die vorherige Therapie mit Trastuzumab in einem früherem Stadium als mBC erhalten.
Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der EMILIA Studie gibt sowohl in allgemeinen Kriterien wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und menopausalem Status, wie auch bei den krankheitsspezifischen Kriterien wie Ort des Tumors, Hormonrezeptorstatus, sowie bezüglich Anzahl und Art der Vorbehandlungen den deutschen Versorgungskontext bei HER2-positiven Patientinnen im palliativen Setting gut wieder.

So ist Brustkrebs eine Erkrankung, die fast ausschließlich Frauen betrifft, was sich in der Studienpopulation von EMILIA mit 99,5 % weiblichen und nur 0,5 % männlichen Patienten widerspiegelt. [69;122]

Mit einem mittleren Alter von 53 Jahren liegt die Patientenpopulation aus EMILIA in einer Altersspanne zwischen 50 – 75 Jahren, in der gemäß Tumorregister München (Abb. 7 TRM) wie auch laut TMK 2012, hier für HER2-positive Patientinnen im palliativen Setting, die größte Häufung von bösartigen Neubildungen der Brust auftritt. [123;124] Auch der BMI, ermittelt aus Körpergröße und Gewicht, unterscheidet sich mit 26,95 nicht wesentlich von dem im TMK für HER2-positive palliative Patientinnen angegebenen BMI von im Mittel 26,4 ± 4,8 StD. [123] Der Menopausenstatus der Patientinnen in der EMILIA-Studie ist mit 45,5% prämenopausalen und 40,4 % postmenopausalen Patientinnen altersgemäß verteilt.

Auch bei der Lokalisation des Tumors verteilt sich die EMILIA Studienpopulation vergleichbar den TMK-Daten 2012 mit 47 % rechte Brust (TMK 46,3 %), 50,5 % linke Brust (TMK 48,2 %) und beidseitig 1,8 % (5,5 % TMK). [123]

Die Patientinnen in der EMILIA-Studie waren zu 54,9 % ER u/o PR positiv und zu 43 % ER u./o. PR negativ. Im vergleichbaren Kollektiv aus der Patientendokumentation waren 52,8 % der Patientinnen ER u./o. PR positiv und 46,6 % der Patientinnen ER u./o. PR negativ, d.h. auch in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus ist das EMILIA-Kollektiv auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. [120]

Einschlusskriterium in der EMILIA-Studie war eine Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan. Wie in Modul 3, Kapitel 3.3.6 näher ausgeführt, geht aus einer Dokumentation realer Patientenfälle hervor, dass 54,1 % aller HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinomin einer der vorangegangenen Therapielinien eine Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (dies entspricht n=178 dokumentierten Fällen). [120]

Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass die in der EMILIA-Studie untersuchte Population in Bezug auf das Einschlusskriterium „vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan“ eine in der realen Behandlungssituation relevante Gruppe darstellt.

Darüber hinaus kann dieses Real-Life-Kollektiv von n = 178 metastasierten Mammakarzinom-Patientinnen mit einer Trastuzumab- und Taxan-Vorbehandlung nachfolgend verwendet werden, um zu überprüfen, inwiefern die Patientencharakteristika der EMILIA-Studie mit dem realen Versorgungskontext übereinstimmen.

Auch die Vortherapien der Patienten in der EMILIA-Studie decken sich mit den zu erwartenden vorangegangenen Therapien für HER2-positive Patienten im palliativen Setting:

So waren in der EMILIA-Studie fast 88,8 % der Patientinnen Brustkrebs-chirurgisch und 71,9 % vorangegangen strahlentherapeutisch behandelt worden. Dies entspricht der Verteilung in der Patientendokumentation: Hier waren 91,6 % der Patientinnen Brustkrebs-chirurgisch vorbehandelt; 73,0 % der Patientinnen hatten zuvor eine Strahlentherapie erhalten. [120]

Auch bezüglich einer Anthrazyklin-Vorbehandlung zeigt die Studienpopulation von EMILIA Ähnlichkeiten zum Kollektiv der Patientendokumentation. Während bei EMILIA 61 % der Patienten eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen aufweisen, waren dies in der Patientendokumentation rund 72 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor bereits eine Behandlung mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten hatten. Ca. 28 % dieser Patientinnen hatten dagegen laut Patientendokumentation keine vorangegangene Therapie mit Anthrazyklinen erhalten. [120]

Somit sind die Studienergebnisse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassung

Analysepopulationen

Mit der EMILIA-Studie liegt für dieses Nutzendossier eine relevante Studie vor. Die EMILIA-Studie ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, internationale, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design.

Für die Auswertung der Studie wurden zwei Analysepopulationen definiert: Intent-to-Treat Population (ITT; as randomized) und Safety-Analysis-Population (SAP, as treated).

Für die Gesamtpopulation umfasst die ITT Population alle 991 randomisierten Patienten (Lap+Cap: n = 496; T-DM1: n = 495). Die Safety Analysis Population (SAP) bezieht sich auf Patienten, welche mindestens eine Dosis von einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten und die mindestens drei Monate vor dem Datenschnitt randomisiert wurden.

Die SAP beinhaltet 978 Patienten, (Lap+Cap: n = 488; T-DM1: n = 490), da insgesamt 13 Patienten keine Studienmedikation erhielten.

Bei **Teilpopulation 1** umfasst die ITT Population 605 randomisierte Patienten (Lap+Cap: n = 302; T-DM1: n = 303). Die SAP für diese Teilpopulation beinhaltet 597 Patienten, (Lap+Cap: n = 297; T-DM1: n = 300).

Bei **Teilpopulation 2** umfasst die ITT Population 386 randomisierte Patienten (Lap+Cap: n = 194; T-DM1: n = 192). Die SAP für diese Teilpopulation beinhaltet 381 Patienten, (Lap+Cap: n = 191; T-DM1: n = 190).

Endpunkte

Primäre Ziele der EMILIA-Studie waren Wirksamkeit (gemessen durch OS und PFS) sowie Sicherheit. Die Studie hat zwei ko-primäre Endpunkte, die für eine Inferenz (schließende Statistik) entsprechend gepowert und in eine Testhierarchie eingebettet waren.

Die beiden Behandlungsgruppen wurden verglichen hinsichtlich:

- progressionsfreien Überlebens (PFS), bewertet durch IRC
- Gesamtüberlebens (OS)

Sicherheit:

- Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)
- Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE
- Patienten mit UE ≥ Grad 3
- Patienten mit UE Grad 3
- Patienten mit UE Grad 4
- Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit ausgewählten UE (UE von besonderem Interesse und UE mit einer Häufigkeit ≥ 30 % in mind. einem der Behandlungsarme)

Sekundäre und exploratorische Ziele waren die Vergleiche zwischen den Studienarmen für folgende Endpunkte:

- Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch IRC
- Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)
- Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB)
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB)

Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) war für das Monitoring der akkumulierten Daten zur Patientensicherheit zuständig. Dies erfolgte mindestens alle sechs Monate bis zur primären PFS-Analyse. Zusätzlich wurden SUE mindestens alle drei Monate vom DMC gereviewt. Weiterhin wurde ein unabhängiges *Cardiac Review Committee* (CRC) etabliert, um alle möglichen Fälle einer linksventrikulären Dysfunktion zu überwachen, noch bevor es zum Review durch das DMC kam. Die identifizierten Fälle wurden danach vom CRC dem DMC übermittelt. Drei Radiologen und ein Onkologe bildeten das Independent Review Committee (IRC). Das IRC bewertete (auf den Studienarm verblindet) die Tumoransprechraten durch den Review aller radiographischen und weiteren Tumorbeurteilungen aller Patienten zum Stand der finalen PFS-Analyse (Januar 2012). Dabei war das IRC bezüglich der Behandlungsarme verblindet.

Es wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: „Region“, „Anzahl vorangeganger Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC“ und „Art der Erkrankung (viszeral, nicht viszeral nach Einschätzung durch den Prüfarzt)“. Die Stratifikationsfaktoren waren zwischen den Studienarmen gut balanciert. Circa ein Drittel aller Patienten kam aus West-Europa (32 %), 27,2 % aller Patienten kam aus den Vereinigten Staaten und weitere 40,8 % stammten aus Asien (15,9 %) und anderen Regionen (24,8 %), die unter Weitere zusammengefasst wurden. Das mediane Alter betrug in der Gesamtpopulation 53 Jahre bei einem medianen Gewicht von 68 kg im Lap+Cap Arm und 66 kg im T-DM1 Behandlungsarm. Gemäß Protokoll hatten alle Patienten einen ECOG Status von 0 (62,9 % im Lap+Cap Arm; 60,4 % bei T-DM1) oder 1 (35,5 % im Lap+Cap Arm und 39,2 % im T-DM1 Behandlungsarm). 88,1 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten eine vorherige systemische Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung. 71,9 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten eine vorherige Strahlentherapie. Alle 15 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erhielten eine vorherige Strahlentherapie.

Die meisten Patienten hatten eine messbare Erkrankung bei Baseline (78,4 % bei Lap+Cap; 80,2 % bei T-DM1). Die Anzahl metastasierter Lokalisationen (IRC Bewertung) war zwischen beiden Behandlungsarmen (28,9 - 30,4 % mit einer Lokalisation; 31,3 – 31,5 % zwei Lokalisationen und 35,3 - 38,2 % mit drei oder mehr Lokalisationen) zum Zeitpunkt der Ersterhebung gleich verteilt.

60,9 % der Patienten unter Lap+Cap erhielten bereits vorher eine Therapie mit Anthrazyklinen, unter T-DM1 waren es 61,2 % der Patienten. Als Ergebnis der G-BA Beratung wurden, wie oben beschrieben, zwei Teilpopulationen gesondert dargestellt: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung (Teilpopulation 1) und Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung (Teilpopulation 2).

Bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung betrug das mediane Alter 52 Jahre, bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlungm 54 Jahre. In Teilpopulation 1 mit Anthrazyklinvorbehandlung kam etwa ein Drittel der Patienten aus Westeuropa (34,2 %) und 19,7 % aus den USA. In Teilpopulation 2 ohne Anthrazyklinvorbehandlung kamen28,5 % der Patienten aus Westeuropa und ca. 39,1 % aus den USA. Einen ECOG-Status 0 hatten 62,4 – 64,6 % der Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung und 57,3 – 60,3 % der Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung.

Datenschnitte Interimanalysen und Follow-up Datenschnitte:

Wertigkeit verschiedener Datenschnitte

Studien mit Interimanalysen, final konfirmatorischen und Follow-up-Analysen (im Folgenden Datenschnitte genannt) sind für die Bewertung der Studienergebnisse eine Herausforderung. Die unterschiedlichen Datenschnitte sind keineswegs als gleichwertig zu betrachten. Für die folgende Betrachtung sind drei Dinge anzumerken:

- Es wird vorausgesetzt, dass die statistischen Voraussetzungen einer vorzeitigen Beendigung einer klinischen Studie erfüllt sind (i.e. a priori geplante und adäquate Interimsanalyse, Überschreitung der Signifikanzgrenze)
- Es wird vorausgesetzt, dass die medizinischen Aspekte des Krankheitsverlaufs bei der Wahl des Zeitpunktes (oder der Anzahl der Ereignisse) der Interimsanalyse ausreichend berücksichtigt sind.
- Es wird angenommen, dass nach der final-konfirmatorischen Analyse (i.e. vollständige Entblindung) die Studie gemäß Protokoll im follow-up ist und die Nachbeobachtung weniger strikt ist, als in der Studienphase vor final-konfirmatorischer Analyse.

Interimanalysen

Mit einer adäquaten Planung einer Interimsanalyse sind die formalen statistischen Kriterien zur vorzeitigen Beendigung einer klinischen Studie erfüllt unter der weiteren Randbedingung, dass medizinische Aspekte bei der Wahl des Zeitpunktes adäquat berücksichtigt wurden.

In dieser Situation wird der erhöhten Ergebnisunsicherheit, die sich zu diesem Zeitpunkt durch die geringere Patientenzahl ergibt, durch den sich aus der Planung ergebenden, sehr großen notwendigen Behandlungseffekt entgegengewirkt. Diese Sicht wird durch die behördliche Zulassung bestätigt. In diesem Fall ist die letzte Interimanalyse als final-konfirmatorische Analyse anzusehen. Als Konsequenz aus der ‚Early Termination due to Compelling Efficacy' ergibt sich, sollte die Rekrutierung bis dahin nicht abgeschlossen sein, eine verkürzte Gesamtstudiendauer und daher eine geringere Anzahl von Patienten, die über eine längere Zeitdauer beobachtet werden konnten.

Follow-up Datenschnitte

Nach der final-konfirmatorischen Analyse wird die Studie in der Nachbeobachtungsphase weniger strikt fortgesetzt (weniger Endpunkte beobachtet, weniger Visiten etc.). Neben diese operativen Aspekten sind die weitere spätere Datenschnitte aus statistischer Sicht als explorative ‚follow-up'-Analysen zu betrachten, die keine inferenzstatistische Bedeutung haben. Dies gilt insbesondere in Fällen, in denen die Studien verblindete RCT sind, da die vorzeitige Beendigung der Studie zumeist auch Änderungen am Studiendesign (z.B. cross-

over) mit sich bringt. Damit ändert sich für die späteren Datenschnitte nicht nur der inferenzstatistische Status der Ergebnisse sondern auch noch die Aussagesicherheit, da sich das Verzerrungspotential für einige Endpunkte durch die vorgenommene Entblindung erhöht. Dies gilt für alle bewertenden Endpunkte (QoL (Gesundheitsbezogene Lebensqualität), PFS, ORR), aber weniger für Mortalitätsendpunkte und unerwünschte Ereignisse. Bei den unerwünschten Ereignissen weisen die SUE diesbezüglich eine Art Sonderstellung auf.

Wertigkeit der Datenschnitte in der EMILIA-Studie

Für die EMILIA ergibt sich eine nur scheinbar besondere Situation: Nach dem Ergebnis der ersten Interimsanalyse, die für OS einen Trend aber kein abschließendes Ergebnis brachte, wurde eine weitere Interimsanalyse geplant und durchgeführt. Die Planung dieser zweiten Interimsanalyse erfolgte separat und zeitlich später zu der ersten Interimsanalyse. Dies Vorgehen ist statistisch adäquat, da auch in diesem Fall alle formalen statistischen Kriterien erfüllt waren. Sie ist darüber hinaus auch medizinisch korrekt, da die zweite Interimsanalyse später erfolgte als die erste, die ja bereits die medizinischen Aspekte einer ausreichenden Beobachtungszeit erfüllt hat.

Damit ergibt sich folgende Wertigkeit für die Datenschnitte der EMILIA-Studie:

- 1. Datenschnitt vom Januar 2012
  - Final-konfirmatorische Analyse für PFS
  - 1. Interim-Analyse für das Gesamtüberleben (OS)
- 2. Datenschnitt vom Juli 2012
  - Final-konfirmatorische Analyse für das Gesamtüberleben (OS) und damit final-konfirmatorische Analyse der Studie
- Jegliche weiteren Datenschnitte
  - Alle Analysen sind als follow-up Analysen zu betrachten.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<EMILIA (BO21977)>	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der randomisierten, kontrollierten, parallelen, offenen, EMILIA-Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Balancierung der Studienarme innerhalb der Kategorien der folgenden Stratifizierungsfaktoren: Region (USA, Westeuropa, Andere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime (0-1 vs. > 1) bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung (nach Einschätzung durch den Prüfarzt). Folgende hierarchische Reihenfolge der Stratifikationsfaktoren wurde für die Randomisierung eingehalten: Region, Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung.

Die Screening-Informationen wurden mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) erfasst und die Patienten entsprechend auf die Behandlungsarme randomisiert. Patienten und Ärzte waren in dieser Studie nicht verblindet. Die Mitglieder des IRC waren bezüglich der Studienmedikation verblindet.

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109] Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden ebenfalls nicht identifiziert. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotential auf Studienebene mit „niedrig“ beurteilt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüberleben (OS)**	**Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC**		**Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch IRC**	**Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)**
EMILIA (BO21977)	ja	ja		ja	ja
Studie	**Zeit bis zur Symptomprogression (FACT-B TOI-PFB)**	**Klinisch relevante Verbesserung der Symptome (FACT-B TOI-PFB)**	**Patienten mit UE**	**Patienten mit SUE**	**Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE**
EMILIA (BO21977)	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	**Patienten mit UE ≥ Grad 3**	**Patienten mit UE Grad 3**	**Patienten mit UE Grad 4**	**Patienten mit UE Grad 5**	**Patienten mit ausgewählten UE***
EMILIA (BO21977)	ja	ja	ja	ja	ja
*Patienten mit UE von besonderem Interesse und UE mit Häufigkeit ≥ 30 %					

4.3.1.3.1 <Endpunkt> – RCT - Gesamtpopulation

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.3.1.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.1.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben (*overall survival* (OS)) war definiert als Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Zensierung: Patienten, die noch leben, werden zum Zeitpunkt der Analyse mit dem letzten bekannten Datum, an dem sie nachweislich noch lebten, zensiert. Patienten, für die keine Informationen nach der Ersterhebung vorliegen, werden mit dem Tag nach der Randomisierung plus einen Tag zensiert.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (finale konfirmatorische Analyse 2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den ko-primären Endpunkt <Gesamtüberleben> wird auf Endpunktebene als niedrig beurteilt: Die Patienten in den Studienarmen zeigten eine hohe Homogenität hinsichtlich der Baseline-Charakteristika.

Ein vergleichbar hoher Anteil von Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielt noch vor Beginn der Krankheitsprogression eine weitere nicht im Protokoll definierte Krebstherapie (18,3% Lap+Cap, 14,9% T-DM1). Auch der Anteil von Patienten, die nach Krankheitsprogression eine nicht im Protokoll spezifizierte Krebstherapie erhielten, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (CSR 08/2012 S.115-116). Der Art der verabreichten Krebstherapien war in beiden Armen vergleichbar (CSR 08/2012 S.116). Eine Sensitivitätsanalyse diesbezüglich wird beim Endpunkt IRC bewertetes PFS dargestellt.

Das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf diesen Endpunkt, da keine Effekte einer fehlenden Verblindung auf das Outcome „Gesamtüberleben“ zu erwarten sind. [125]

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein.

Beim Abgleich mit der Publikation der Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109] Auch sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet.

Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Gesamtüberleben> mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95% KI]**		
Gesamtüberleben	182 / 496 (36,7 %)	25,1 [22,7; 28,0]	149 / 495 (30,1 %)	30,9 [26,8; 34,3]	0,70 [0,56; 0,87] 0,0012 [c]	0,68 [0,55; 0,849] 0,0006 [c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf den Tod durch jegliche Ursache

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

Datenquelle: Tabelle 5 aus CSR 01/2013; ITT Population

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Tabelle 4-24: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin	
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95% KI]**
Gesamtüberleben	61 / 404 (15,1 %)	NE [13,14; n.e.]

NE; nicht erreicht

Datenquelle: Tabelle 8 [107] ITT Population

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

EMILIA:

Analyse der ITT-Population:

Bis zum Zeitpunkt der finalen konfirmatorischen Analyse (Juli 2012) traten 331 Todesfälle (52 % der 632 vorgesehenen) auf: 182 Todesfälle (36,7 %) unter Lap+Cap im Vergleich zu 149 Todesfällen (30,1 %) unter T-DM1. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) in dieser Analyse (HR = 0,68; 95% KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006;) stratifiziert nach Region, Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC und Art der Erkrankung zeigten daher einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm T-DM1 randomisiert waren, und erreichte die prädefinierte Grenze (*O'Brien−Fleming stopping boundary* für α-Funktion nach Lan−DeMets). Das mediane Überleben betrug im Lap+Cap Arm 25,1 Monate und war im T-DM1 Behandlungsarm mit 30,9 Monaten länger (CSR01/2013 S.24-25; Tabelle 5).

Eine unstratifizierte Analyse bestätigte den Überlebensvorteil durch Trastuzumab Emtansin gegenüber einer Behandlung mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin: HR = 0,70 95 % KI [0,56; 0,87]. (CSR 01/2013 Tabelle 5).

Im Rahmen der ersten Interimanalyse waren 35,3 % der vorgesehenen Ereignisse eingetreten (223 von 632 Todesfällen). Es wurden mehr Todesfälle im Lap+Cap Behandlungsarm beobachtet als unter T-DM1 (129 vs. 94). Dies entsprach bereits einem signifikanten Überlebensvorteil unter T-DM1 (HR = 0,62 [0,475; 0,813]; p = 0,0005). Die prädefinierte Grenze (O'Brien Fleming für die α-Funktion nach Lan−DeMets) war damit allerdings nicht unterschritten.

Anmerkung: In der Analyse zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 wurden im Lap+Cap Arm 182 Todesfälle berichtet. Die Datenextraktion dafür fand im August 2012 statt. In der Beschreibung des Patientenflusses werden 183 Todesfälle im Lap+Cap Arm berichtet. Die Daten zum Patientenfluss wurden im September 2012 extrahiert, daher fehlt dieser Todesfall in der Analyse, da er zu spät in die Datenbank eingegangen war (Der Patient starb am 27.07. als Folge der Krankheitsprogression).

Analyse der Sicherheits-Population (SAP):

Die SAP bezieht sich auf Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten und die mindestens drei Monate vor dem Datenschnitt randomisiert wurden.

Trotz der Zugrundelegung einer anderen Studienpopulation als die ITT Population sind die Ergebnisse aus der Analyse der Safety-Population vergleichbar: Bis zum Zeitpunkt der finalen konfirmatorischen Analyse (Juli 2012) traten im Lap+Cap Behandlungsarm mehr Todesfälle auf (182 Patienten, 37,3 %). Unter T-DM1 waren es 150 Patienten, (30,6 %). Die häufigste Todesursache war ein Fortschreiten der Erkrankung, welches häufiger unter

Lap+Cap (177 Patienten, 36,3 %) als unter T-DM1 (145 Patienten, 29,6 %) auftrat. Für weitere Ergebnisse wird auf den Abschnitt 4.3.1.3.1.4 verwiesen (CSR 01/2013 S.46 Tabelle 20).

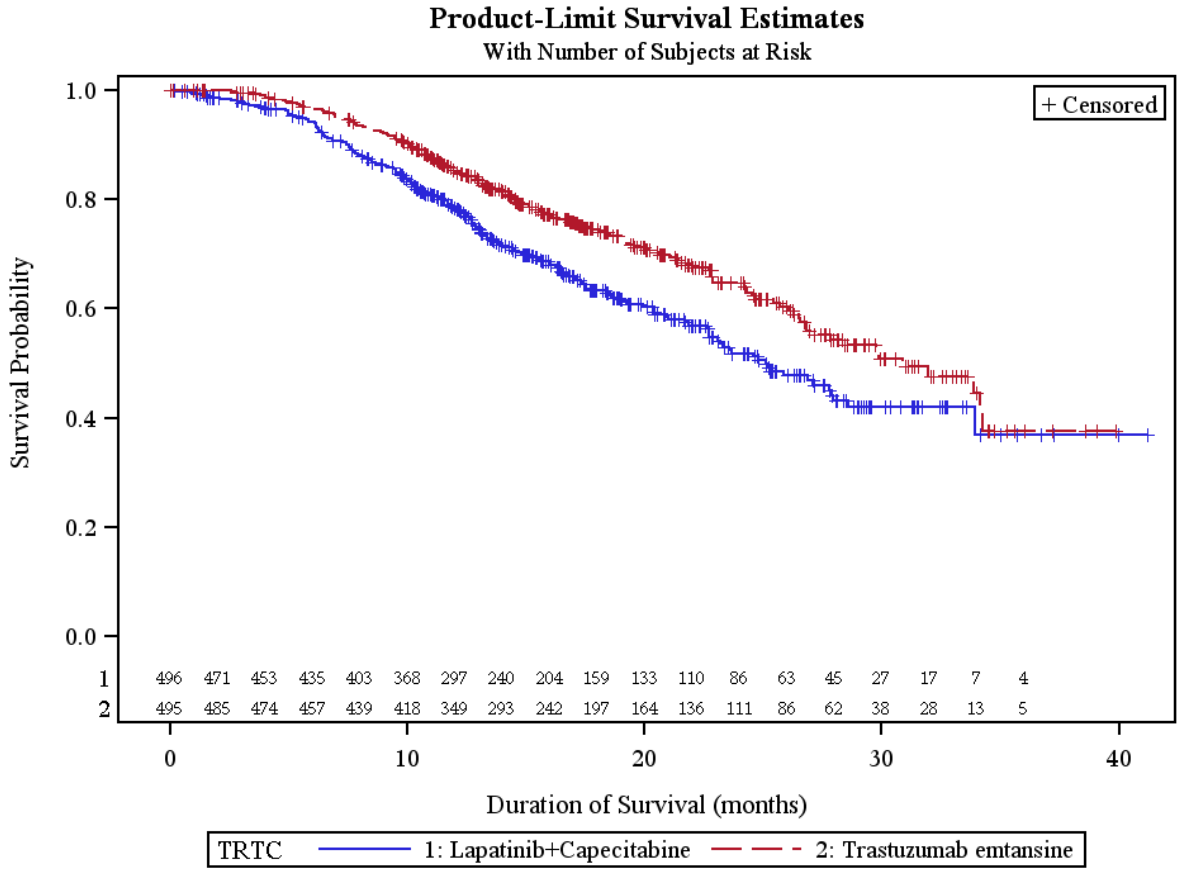

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben der **Gesamtpopulation**, 2. Datenschnitt (ITT Population; CSR 01/2013 S.24 und [79])

4.3.1.3.1.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.1.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC> – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der ko-primäre Wirksamkeitsendpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS), welcher auf der Tumorbewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) mittels modifizierter RECIST Kriterien basierte, war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Progression der Erkrankung nach IRC oder Todesfall aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat). Tumorbewertungen erfolgten aus Erhebung und alle 6 Wochen bis zu Krankheitsprogression, unabhängig davon ob die Studienmedikation abgebrochen oder verzögert verabreicht wurde. Die Bewertung basierte auf dem Review radiographischer wie auch allen weiteren Tumorbewertungen, wobei die Information der Studienmedikation verblindet war. Die Bewertung des progressionsfreien Überlebens auf Basis der durch den Prüfarzt-dokumentierten Progression der Erkrankung war ein zusätzlicher sekundärer Studienendpunkt. Messbarkeit und Nichtmessbarkeit der Erkrankung wurden beim Screening (innerhalb 30 Tage nach Randomisierung) und bei jeder folgenden Tumorbewertung re-evaluiert. Zensierung: Für die Analyse des PFS wurden die Daten von Patienten ohne Progression der Erkrankung oder Todesfall zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung (oder nach der Visite zu Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag, wenn keine Tumorbewertung für den Patienten vorlag) zensiert. Die Daten von Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden als zensierte Beobachtungen mit dem letzten Datum der Tumorbewertung in die Analyse eingeschlossen, sofern für diese Patienten keine Progression der Erkrankung bekannt war. Patienten, die vor einer dokumentierten Progression der Erkrankung eine nicht protokollgemäße Therapie erhielten (definiert als jegliche Behandlung mit Ziel der Therapie des mBC), wurden bei der, im Studienprotokoll prädefinierten, primären Analyse des PFS zu Beginn der nicht protokollgemäßen Therapie nicht zensiert. Sensitivitätsanalysen: 6 Sensitivitätanalysen (davon 5 präspezifizierte) wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt. Dabei ging es um die Untersuchung der Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie, der Unterschiede zwischen IRC und Prüfarzt basierten Tumorbeurteilungen, der Auswirkung fehlender Tumorbewertungen, der Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle sowie der Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität: · Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie: Patienten wurden bei der letzten Tumorbewertung vor dem Beginn der nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie zensiert. · IRC und Prüfarzt basierte Tumorbeurteilung: Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des frühsten PFS-Ereignisses bewertet durch IRC oder Prüfarzt oder dem Todesfall. Bei Patienten ohne Ereignis wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung durch das IRC mit einer der folgenden Bewertungen zensiert: „nicht auswertbar“‘ oder „unbekannt“‘, je nachdem, welches später eintrat. Das PFS von Patienten, die nach der Tumorbewertung zu Beginn der Studie keine weitere Bewertung erhielten, wurden mit Datum der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. · Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht messbaren Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten nach den fehlenden Bewertungen am Tag der gemäß IRC dokumentierten Progression als Ereignis aufgezeichnet.

- Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach einer oder mehreren fehlenden Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten auf das Datum der letzten verfügbaren Bewertung plus 1 Tag zurückdatiert.
- Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle: Patienten ohne Verlaufskontrolle bezüglich der Tumorbewertung (d. h. Patienten, die nicht gestorben sind oder deren Erkrankung laut Prüfarzt nicht weiter fortgeschritten ist, die jedoch > 84 Tage vor dem Datenschnitt keiner Tumorbewertung mehr unterzogen wurden [zwei Tumorbewertungs-zyklen]), wurden zu dem Zeitpunkt als Ereignis gezählt, an dem sie zuletzt als progressionsfrei bekannt waren.
- Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität (post hoc Analyse): Patienten, welche die Behandlung mit mindestens einer der Studienmedikationen aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datum des Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zensiert.

RECIST [126]
Messbare Erkrankung : Vorhandensein mindestens einer messbaren Läsion. Liegt nur eine messbare Läsion vor, sollte die Malignität durch Zytologie / Histologie bestätigt worden sein. Messbare Läsionen mit dem längsten Durchmesser ≥ 20 mm in mindestens einer Dimension , konnten mittels konventioneller Techniken, mit dem längstem Durchmesser ≥ 10 mm mittels Spiral-CT Scan dokumentiert werden.
Nicht-messbare Erkrankung : Alle anderen Läsionen (einschließlich isolierter Knochen-metastasen) inklusive kleiner Läsionen (längster Durchmesser < 20 mm mit konventionellen Methoden oder < 10 mm mit Spiral CT Scan).
Komplettes und partielles Ansprechen Komplettes und partielles Ansprechen sollten mindestens 4 Wochen nach erstmaliger Beobachtung des Ansprechens bestätigt werden. Längere Intervalle sind möglich. Für eine stabile Erkrankung (stable diesease (SD)), müssen die entsprechenden Tumorbewertungen mindestens einmal nach einem Intervall von mindestens 6-8 Wochen nach Aufnahme in die Studie vorliegen. In der EMILIA-Studie sah das Protokoll alle 6 Wochen eine Beurteilumg des Tumors vor.

Ansprechkriterien der Tumorbewertung :

	Evaluation der Zielläsionen
Komplettes Ansprechen (*Complete Response – CR*)	Verschwinden aller Zielläsionen
Partielles Ansprechen (*Partial Response – PR*)	Verminderung um mindestens 30 % für die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Die Summe der längsten Durchmesser zu Studienbeginn (*baseline*))
Fortschreitende Erkrankung (*Progressive disease – PD*)	Erhöhung um mindestens 20 % für die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Die Summe der kürzesten Durchmesser, die seit Behandlungsbeginn gemessen wurden)
Stabile Erkrankung (*Stable disease* – SD)	Weder ausreichende Verminderung um als PR eingestuft zu werden, noch ausreichende Erhöhung, um als PD eingestuft zu werden (Referenz: Die Summe der kürzesten Durchmesser, die seit Behandlungsbeginn gemessen wurde).
	Evaluation der Nicht-Zielläsionen
Komplettes Ansprechen	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und

(*Complete Response – CR*)	Normalisierung der Tumormarker-Level
Partielles Ansprechen (PR) / SD (stabile Erkrankung)	Bestehenbleiben von einer oder mehreren Nicht-Zielläsionen und/oder Bestehenbleiben eines erhöhten Tumormarkerlevels über den Normalwerten
Fortschreitende Erkrankung (*Progressive disease – PD*)	Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen und/oder eindeutige Zunahme von bestehenden Nicht-Zielläsionen.

Kategorien der Tumorbewertung (CSR 08/2012 S.3915):

Zielläsion	**Nicht-Zielläsion**	**Neue Läsion**	**Gesamtantwort („*overall response*“)**
CR	CR	Nein	CR
CR	Inkomplette Antwort/SD	Nein	PR
PR	Non-PD	Nein	PR
SD	Non-PD	Nein	SD
PD	alle	Ja oder Nein	PD
Alle	PD	Ja oder Nein	PD
alle	alle	Ja	PD

CR = *complete response* (komplettes Ansprechen); PR = *partial response* (partielles Ansprechen); SD = *stable disease* (stabile Erkrankung); PD = *progressive disease* (Krankheitsprogression)

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (finale konfirmatorische Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den ko-primären Endpunkt PFS, bewertet durch das unabhängige Bewertungsgremium (Independent Review Committee (IRC)) (finale konfirmatorische Analyse, wie geplant zum 1. Datenschnitt, im Januar 2012) wird als niedrig bewertet:

In der EMILIA-Studie (BO21977) erfolgte eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) aus drei Radiologen und einem Onkologen, die hinsichtlich dieses Endpunktes und der Zugehörigkeit zu den Behandlungsarmen verblindet waren. Alle Befunde wurden durch das IRC beurteilt, das auch die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Die Bewertung einer Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein. Beim Abgleich mit der Publikation der Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Der unabhängige Review der Daten erfolgte verblindet durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) aus drei Radiologen und einem Onkologen, d.h. ohne Kenntnis der Therapie der einzelnen Studienpatienten. Im Rahmen des radiologischen Reviews beurteilten zwei Radiologen unabhängig voneinander das vorliegende bildgebende Material. Ein dritter Radiologe entschied, wenn sich beide in der Beurteilung nicht einig waren. Nachgeschaltet war ein Review durch einen Onkologen, dem zusätzlich klinische Daten mit Ausnahme von Angaben zu für die Studienmedikamente spezifischen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen sollten. Dabei kam es zwar durch einen Fehler im Prozess zu einer möglichen, teilweisen Entblindung des Onkologen, weil diesem zusätzlich zu der Bildgebung auch Toxizitätsdaten der Patienten vorlagen, mittels derer er bezüglich der verabreichten Therapie hätte Rückschlüsse ziehen können. Tatsächlich lag die Übereinstimmung zwischen radiologischem Review und dem Review durch den Onkologen aber bei 94 %. Desweiteren lag die Übereinstimmung zwischen radiologischem und onkologischem Reviewsowohl für PFS als auch Datum bei 87 %. Bestätigt wurde die primäre Analyse des PFS durch zwei Sensitivitätsanalysen, die die verblindete Beurteilung durch die begutachtenden Radiologen bzw. das jeweils frühere Eintreten der Progression nach radiologischer oder onkologischer Einschätzung berücksichtigten (CSR 01/2013 S. 30). Die Übereinstimmung zwischen der Beurteilung eines PFS-Ereignisses durch die unabhängigen Reviewer und derjenigen durch die Prüfärzte lag bei 79,0 % im T-DM1 Arm und 83, 7 % in Kontrollarm. [116] Somit ist dies kein Ereignis, welches das Verzerrungspotential des Endpunktes erhöht. 6 Sensitivitätanalysen (davon 5 präspezifizierte) wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt. Dabei ging es um die Untersuchung der Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie, der Unterschiede zwischen IRC und Prüfarzt basierten Tumorbeurteilungen, der Auswirkung fehlender Tumorbewertungen, der Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle sowie der Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität. Folglich wurden keine das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte beobachtet. Das Verzerrungspotential für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> wird somit als „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, konfirmatorische finale Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95% KI]**		
Primäre Analyse (IRC basiert)						
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [b]	304 / 496 (61,3 %)	6,4 [5,7; 7,1]	265 / 495 (53,5 %)	9,6 [8,25; 10,6]	0,66 [0,56; 0,78] p < 0,0001 [c]	0,65 [0,55; 0,77] p < 0,0001 [c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression gemäß IRC oder Todesfall aus jeglichem Grund, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert. Diese Tabelle stellt die Ergebnisse der Primäranalyse dar.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

Datenquelle: Tabelle S.328 aus CSR 08 / 2012, ITT Population

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

EMILIA:

Die 1. Interimanalyse (konfirmatorische finale Analyse für PFS, erster Datenschnitt Januar 2012) wurde wie geplant nach Auftreten von etwa 508 IRC-bewerteten PFS Ereignissen durchgeführt. Danach waren keine weiteren Bewertungen durch das IRC geplant, da diese Auswertung den finalen Analysezeitpunkt für das IRC-bewertete PFS darstellt.

Zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes waren insgesamt 569 IRC-bewertete PFS Ereignisse aufgetreten, 304 (61,3 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 265 (53,5 %) im T-DM1 Behandlungsarm.

Das IRC-bewertete PFS wurde für Patienten im Behandlungsarm T-DM1 im Vergleich zu Patienten, die Lap+Cap bekamen, signifikant verbessert (HR = 0,65; 95% KI: 0,55; 0,77; p < 0.0001) bei einem Anstieg des PFS im Median von 3,2 Monaten (Median 6,4 Monate für Lap+Cap im Vergleich zu 9,6 Monaten für T-DM1).

Die IRC-PFS Ergebnisse der stratifizierten Analyse wurden von der unstratifizierten Analyse bestätigt (HR = 0,66; 95% KI [0,56; 0,78]; p < 0,0001).

Hinsichtlich des primären Endpunktes PFS waren innerhalb der EMILIA-Studie 5 Sensitivitätanalysen geplant, eine weitere 6. Sensitivitätsanalyse wurde post hoc durchgeführt (EMILIA CSR 08 / 2012, S. 75).

Alle Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population und waren nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. > 1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral nach Einschätzung Prüfarzt) stratifiziert.

In allen Sensitivitätsanalysen wurde PFS für die Patienten, die T-DM1 erhielten im Vergleich zu Patienten die Lap+Cap bekamen, signifikant verbessert. Diese Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse der primären Analyse.

Das HR für jede stratifizierte Sensitivitätsanalyse war mit dem Gesamt-HR konsistent und reichte von 0,63 bis 0,71 (alle p < 0,0001). Auch unstratifizierte Sensitivitätsanalysen bestätigten das Gesamtergebnis.

Die Ergebnisse der Analyse des PFS, festgestellt durch den Prüfarzt, sind konsistent mit den Resultaten, die auf dem IRC-bewerteten PFS beruhen. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnittes (erster Datenschnitt Januar 2012) war ein Prüfarzt-bewertetes PFS Ereignis bei 622 Patienten eingetreten (335 Patienten (67,5 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 287 Patienten (58,0 %) im T-DM1 Behandlungsarm). Das Prüfarzt-bewertete PFS wurde für Patienten unter T-DM1 im Vergleich zu Patienten unter Lap+Cap signifikant verbessert (HR = 0,66; 95% KI: 0,56; 0,77; p < 0,0001; Median 5,8 Monate für Lap+Cap bzw. 9,4 Monate für T-DM1) (S.330 im CSR 08 / 2012). Die unstratifizierte Analyse bestätigte diese Ergebnisse.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen zum Ko-primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, konfirmatorische finale Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012)

Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95% KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95% KI]**		
Sensitivitätsanalysen:						
1. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [d]	267 / 496 (53,8 %)	6,7 [5,7; 7,5]	239 / 495 (48,3 %)	9,5 [8,1; 10,6]	0,69 [0,58; 0,82] p < 0,0001 [c]	0,68 [0,57; 0,81] p < 0,0001 [c]
2. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [e]	360 / 496 (72,6 %)	5,5 [4,4; 5,7]	328 / 495 (66,3 %)	6,9 [5,95; 7,1]	0,72 [0,62; 0,83] p < 0,0001 [c]	0,71 [0,61; 0,83] p < 0,0001 [c]
3. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [f]	313 / 496 (63,1 %)	6,4 [5,7; 7,1]	266 / 495 (53,7 %)	9,6 [8,25; 10,6]	0,66 [0,56; 0,78] p < 0,0001 [c]	0,64 [0,54; 0,76] p < 0,0001 [c] p < 0,0001 [d]
4. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [g]	313 / 496 (63,1 %)	6,0 [5,55; 6,9]	266 / 495 (53,7 %)	9,6 [8,1; 10,6]	0,65 [0,55; 0,77] p < 0,0001 [c]	0,64 [0,54; 0,76] p < 0,0001 [c]
5. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [h]	352 / 496 (71,0 %)	5,7 [5,4; 6,4]	292 / 495 (59,0 %)	8,4 [7,0; 9,9]	0,64 [0,55; 0,75] p < 0,0001 [c]	0,63 [0,54; 0,74] p < 0,0001 [c]
6. Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [i]	282 / 496 (56,9 %)	6,4 [5,7; 7,0]	251 / 495 (50,7 %)	9,8 [8,3; 11,0]	0,66 [0,55; 0,78] p < 0,0001 [c]	0,64 [0,54; 0,77] p < 0,0001 [c]
PFS Analyse (Prüfarzt basiert)						
Progressionsfreies Überleben festgestellt durch Prüfarzt[j]	335 / 496 (67,5 %)	5,8 [5,6; 6,9]	287 / 495 (58,0 %)	9,4 [7,5; 10,8]	0,66 [0,57; 0,78] p < 0,0001 [c]	0,66 [0,56, 0,77] p < 0,0001 [c]
a: Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression gemäß IRC oder Todesfall aus jeglichem Grund, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population						

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt.

d: Sensitivitätsanalyse 1; Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie: Patienten wurden bei der letzten Tumorbewertung vor dem Beginn der nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie zensiert. Tabelle S. 337 aus CSR 08 / 2012

e: Sensitivitätsanalyse 2; IRC und Prüfarzt basierte Tumorbeurteilung: Das früheste Datum der Dokumentation einer PD oder Tod durch das IRF bzw. den Prüfarzt wurde als Datum für das Auftreten eines PFS-Ereignisses zu Grunde gelegt Tabelle S.339 aus CSR 08 / 2012.

f: Sensitivitätsanalyse 3; Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht messbaren Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten nach den fehlenden Bewertungen am Tag der gemäß IRC dokumentierten Progression als ein Ereignis aufgezeichnet. Tabelle S. 340 aus CSR 08 / 2012.

g: Sensitivitätsanalyse 4; Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach einer oder mehreren fehlenden Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten auf das Datum der letzten verfügbaren Bewertung plus 1 Tag zurückdatiert. Tabelle S. 341 aus CSR 08 / 2012.

h: Sensitivitätsanalyse 5; Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle: Patienten ohne Verlaufskontrolle bezüglich der Tumorbewertung (d. h. Patienten, die nicht gestorben sind oder deren Erkrankung laut Prüfarzt nicht weiter fortgeschritten ist, die jedoch > 84 Tage vor dem Datenschnitt keiner Tumorbewertung mehr unterzogen wurden [zwei Tumorbewertungszyklen]), wurden zu dem Zeitpunkt als Ereignis gezählt, an dem sie zuletzt als progressionsfrei bekannt waren. Tabelle S. 342 aus CSR 08 / 2012.

i: Sensitivitätsanalyse 6; Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität: Patienten, welche die Behandlung mit mindestens einer der Studienmedikationen aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datum des letzten Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zensiert. Tabelle S. 343 aus CSR 08 / 2012.

j: Prüfarzt-bewertetes PFS: Prüfarzt-bewertetes PFS war als Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten PD, bestimmt durch den Prüfarzt unter Verwendung der modifizierten RECIST-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache definiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Tabelle S. 330 aus CSR 08 / 2012.

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für<ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben festgestellt durch Prüfarzt> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin	
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Progressionsfreies Überleben in Monaten Median [95% KI]**
Progressionsfreies Überleben festgestellt durch Prüfarzt	219 / 404 (54,2 %)	6,2 [5,59; 6,87]
Datenquelle: Tabelle 8 [107] ITT Population n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten		

4.3.1.3.1.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt Gesamtansprechrate>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Das Gesamtansprechen des Tumors wurde primär durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) unter Verwendung modifizierter RECIST-Kriterien ermittelt. Darüber hinaus wurde ebenfalls eine auf der Tumorbewertung des Prüfarztes (Investigator) basierende Analyse durchgeführt. Es wurden lediglich Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Beginn der Studie in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Tumorbewertung nach Beginn der Studie wurden als Non-Responder betrachtet. Die Gesamtansprechrate (ORR, engl. overall response rate) war definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR. Die Raten des Endpunktes wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen. Messbarkeit und Nicht-Messbarkeit der Erkrankung wurden beim Screening (innerhalb 30 Tage nach Randomisierung) und bei jeder folgenden Tumorbewertung re-evaluiert. Tumorbewertungen erfolgten alle 6 Wochen bis zu Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob die Studienmedikation abgebrochen oder verzögert verabreicht wurde. Bei allen Patienten erfolgte eine weitere Tumorbewertung 6 Wochen nach dokumentierter Krankheitsprogression durch den Prüfarzt. **RECIST [126]** **Messbare Erkrankung** : Vorhandensein mindestens einer messbaren Läsion. Liegt nur eine messbare Läsion vor, sollte die Malignität durch Zytologie / Histologie bestätigt worden sein. Messbare Läsionen mit dem längsten Durchmesser ≥ 20 mm in mindestens einer Dimension , konnten mittels konventioneller Techniken, mit dem längstem Durchmesser ≥ 10 mm mittels Spiral-CT Scan dokumentiert werden. **Nicht-messbare Erkrankung** : Alle anderen Läsionen (einschließlich isolierter Knochenmetastasen) inklusive kleiner Läsionen (längster Durchmesser < 20 mm mit konventionellen Methoden oder < 10 mm mit Spiral CT Scan). **Komplettes und partielles Ansprechen** Komplettes und partielles Ansprechen sollten mindestens 4 Wochen nach erstmaliger Beobachtung des Ansprechens bestätigt werden. Längere Intervalle sind möglich. Für eine stabile Erkrankung (stable diesease (SD)), müssen die entsprechenden Tumorbewertungen mindestens einmal nach einem Intervall von mindestens 6-8 Wochen nach Aufnahme in die Studie vorliegen. In der EMILIA-Studie sah das Protokoll alle 6 Wochen eine Beurteilumg des Tumors vor. **Ansprechkriterien der Tumorbewertung:** **Evaluation der Zielläsionen** Komplettes Ansprechen (*Complete Response – CR*): Verschwinden aller Zielläsionen Partielles Ansprechen (*Partial Response – PR*): Verminderung um mindestens 30 % für die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Die Summe der längsten Durchmesser zu Studienbeginn (*baseline*)) Fortschreitende Erkrankung (*Progressive disease – PD*): Erhöhung um mindestens 20 % für die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: Die Summe der kürzesten Durchmesser, die seit Behandlungsbeginn gemessen wurden) Stabile Erkrankung (*Stable disease* – SD): Weder ausreichende Verminderung, um als PR eingestuft zu werden, noch ausreichende Erhöhung, um als PD eingestuft zu werden (Referenz: Die Summe der kürzesten Durchmesser, die seit Behandlungsbeginn gemessen wurden).

	Evaluation der Nicht-Zielläsionen
Komplettes Ansprechen (*Complete Response – CR*)	Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarker-Level
Partielles Ansprechen (PR) / SD (stabile Erkrankung)	Bestehenbleiben von einer oder mehreren Nicht-Zielläsionen und/oder Bestehenbleiben eines erhöhten Tumormarkerlevels über den Normalwerten
Fortschreitende Erkrankung (*Progressive disease – PD*)	Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen und/oder Eindeutige Zunahme von bestehenden Nicht-Zielläsionen.

Kategorien der Tumorbewertung (CSR 08/2012 S.3915):

Zielläsion	**Nicht-Zielläsion**	**Neue Läsion**	**Gesamtantwort („*overall response*“)**
CR	CR	Nein	CR
CR	Inkomplette Antwort/SD	Nein	PR
PR	Non-PD	Nein	PR
SD	Non-PD	Nein	SD
PD	alle	Ja oder Nein	PD
Alle	PD	Ja oder Nein	PD
alle	alle	Ja	PD

CR = *complete response* (komplettes Ansprechen); PR = *partial response* (partielles Ansprechen); SD = *stable disease* (stabile Erkrankung); PD = *progressive disease* (Krankheitsprogression)

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Gesamtansprechrate> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt Januar 2012)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Gesamtansprechrate (konfirmatorische finale Analyse, erster Datenschnitt Januar 2012)> wird als niedrig eingeschätzt.

Die Endpunkterheber waren verblindet, die Bewertung durch das IRC erfolgte auf der Basis klinischer wie auch apparativer Befunde (1. Datenschnitt Januar 2012). Die Beurteilung einer Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der RECIST-Kriterien. Ausgewertet wurden nur

randomisierte Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn - entsprechend der Vorgaben der RECIST-Kriterien.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt Gesamtansprechrate

Für den Endpunkt Gesamtansprechrate ist die ITT-Population kleiner (786 randomisierte Patienten, davon 389 Lap+Cap und 397 T-DM1) als die bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1), weil für die Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung dieser Endpunkt methodisch nicht bestimmt werden kann.

Die Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Da in beiden Behandlungsarmen etwa gleich viele Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung in der Patientengruppe mit messbarer Erkrankung waren (24,4 % Lap+Cap, 27,7 % T-DM1) ergibt sich durch die Reduktion auch kein bedeutsamer Unterschied zwischen diesen Behandlungsarmen.

Zur Überprüfung der Aussage wurde eine Analyse durchgeführt, bei der die Gesamtansprechrate bezogen auf die gesamte ITT-Population (inklusive der Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung) nach Prüfarzt-basierten Tumorbewertungen berechnet wurde. Dieser auf die gesamte ITT-Population bezogene Anteil an Prüfarzt-bewerteten Respondern wurde mit der Gesamtansprechrate verglichen, die nach IRC-Auswertung bezogen auf Patienten mit einer messbaren Erkrankung bei Baseline errechnet worden war, und zeigt ein ähnliches Resultat.

Die zusätzliche Analyse zeigt, dass die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtansprechrate keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential hat. Das ITT-Prinzip wurde daher als adäquat umgesetzt erachtet.

Der Abgleich mit der Publikation der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Auch sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Gesamtansprechrate> mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt Januar 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**
	Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]**	**Relatives Risiko [95% KI] p-Wert**	**Odds Ratio OR [95% KI]**	**Gesamtansprechrate Differenz [95% KI] p-Wert**
Gesamtansprechrate	120 / 389 (30,8 %) [26,3 %, 35,7 %]	173 / 397 (43,6 %) [38,6 %; 48,6 %]	1,41 [1,17; 1,70] 0,0003 [d]	1,73 [1,29; 2,32]	12,7 % [6,0 %; 19,4 %] 0,0002 [b] 0,0002 [c]

a: n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder,* die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert. Diese Tabelle stellt die Ergebnisse der Primäranalyse dar.

b+c: p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test bestimmt.

c: unstratifizierte Analyse.

d: p-Wert wurde mittels Wald-Test für Relatives Risiko ungleich 1 bestimmt.

Datenquelle: Tabelle S. 331 aus CSR 08 / 2012 + zusätzliche Analysen reduzierte ITT Population. [79]

Tabelle 4-33: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate festgestellt durch Prüfarzt> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 %KI]
Gesamtansprechrate festgestellt durch Prüfarzt	108 / 345 (31,3 %) [26,5 %; 36,5 %]
Datenquelle: Tabelle 8 [107] ITT Population n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit messbarer Erkrankung an Baseline	

EMILIA: Der 1. Datenschnitt (finale konfirmatorische Analyse des PFS, Januar 2012) wurde wie geplant nach dem Auftreten von etwa 508 IRC-bewerteten PFS Ereignissen durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll entsprach dies ebenfalls der finalen konfirmatorischen Auswertung der Gesamtansprechrate, weshalb keine weiteren Auswertungen der Gesamtansprechrate über diesen Zeitpunkt hinaus vorliegen.

Die Gesamtansprechrate (o*verall response rate (ORR), partial response* (PR) oder *complete response (CR)*), festgestellt durch das IRC, wurde bei den Patienten der ITT-Population bewertet, die eine durch das IRC bestimmte, messbare Erkrankung zu Studienbeginn hatten. Über 78 % der Patienten in jedem Behandlungsarm waren in dieser Analyse eingeschlossen (389 Patienten im Lap+Cap Behandlungsarm und 397 Patienten im T-DM1 Behandlungsarm).

Die IRC-bewertete Gesamtansprechrate weist eine statistisch signifikante Differenz von 12,7 % zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von T-DM1 auf (173 der Patienten unter T-DM1 (43,6 %) im Vergleich zu 120 der Patienten unter Lap+Cap (30,8 %), p = 0,0002, die ein Gesamtansprechen erreichten (stratifizierte Analyse)). Ein komplettes Ansprechen wurde bei 2 Patienten (0,5 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und bei 4 Patienten (1,0 %) im T-DM1 Behandlungsarm erreicht - ein partielles Ansprechen bei 118 (30,3 %) vs. 169 Patienten (42,6 %), (CSR 08/2012 s.331).

Die Prüfarzt-basierte Untersuchung bestätigte dieses Ergebnis.

Weiterhin wurde eine Prüfarzt-basierte Untersuchung durchgeführt, bei welcher die Anzahl der Responder aus der ITT Population berechnet wurden. Diese Untersuchung bestätigt ebenfalls das signifikant bessere Ansprechen im T-DM1 Arm gegenüber der Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Weitere Analysen zu<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977)mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko [95% KI] p-Wert** [b]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**	
Gesamtansprechrate (Prüfarzt basiert, ITT Population) [a]	151 / 496 (30,4 %)	211 / 495 (42,6 %)	1,40 [1,18; 1,66] < 0,0001

a: n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch den Prüfarzt bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die ITT Population

b: p-Wert wurde zweiseitig für RR=1 bestimmt

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

4.3.1.3.1.2.3 <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala>

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td><EMILIA (BO21977)></td><td>
Die patientenberichtete Bewertung der aufgetretenen Diarrhö(en) wurde mittels Diarrhö Bewertungsskala (Diarrhea assessment scale - DAS) gemessen. Dieser vom Patienten auszufüllende Fragebogen besteht aus vier Fragen, die die Frequenz, Dringlichkeit, Konsistenz des Stuhlgangs und abdominelles Unwohlsein in Bezug auf Diarrhö messen (Appendix D des CSR S.3920). [69]
Die Diarrhö Bewertungsskala wurde in der EMILIA-Studie jeweils am Tag 1 jedes Zyklus ausgefüllt, bevor eine Behandlung vorgenommen oder Testergebnisse besprochen wurden. Die Erhebung endete spätestens mit Beendigung der Studienmedikation (study drug completion visit).
<table>
<tr><td colspan="5">Bewertungsskala des Schweregrads der Symptome</td></tr>
<tr><td>Kategorie / Symptom</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>1. Stuhlgänge pro Tag</td><td>0 -1</td><td>2</td><td>3</td><td>≥ 4</td></tr>
<tr><td>2. Stuhlkonsistenz</td><td>Geformt</td><td>Geformt und ungeformt</td><td>Ungeformt</td><td>Wässrig</td></tr>
<tr><td>3. Stuhldrang</td><td>Nicht dringend</td><td>Geringe Dringlichkeit</td><td>Dringend</td><td>Sehr dringend</td></tr>
<tr><td>4. Abdominale Beschwerden</td><td>Keine</td><td>Mild bis moderat</td><td>Stark</td><td>Sehr stark</td></tr>
</table>
Die Kategorien der Diarrhö Bewertungsskala wurden gemäß einer unpublizierten Studie basierend auf einer ausführlichen Literaturrecherche für Patienten mit Bestrahlung der Beckenregion entwickelt, um die vier wichtigsten Charakteristika einer Diarrhö zu berücksichtigen [Casey, L. & Zachariah, B. A pilot study to develop a diarrhea assessment scale. Unpublished study, 1993. Contact address: James A. Haley Veterans Hospital, 119, Tampa, FL 33613 gemäß [58]].
Die Patienten bewerten jede der vier Kategorien auf einer Skala von 0 bis 3. Gemäß Studienprotokoll wurden die Ergebnisse als zusammenfassende Darstellung der Kategorien (Frequenz und Anteile) dargestellt [CSR 08/2012 S. 81]
In einer post-hoc Auswertung werden die Werte zu einem Gesamtwert aufsummiert, der von 0 bis 12 reichen kann sowie die Differenzen zwischen den Studienarmen mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen berechnet.
Der Gesamtscore wird empirisch in folgende Kategorien eingeteilt:
0-3 = keine Diarrhö
4-6 = milde Diarrhö
7-9 = moderate Diarrhö
10-12 = schwerwiegende Diarrhö [[58] und S. 5[127]]
Der DAS wurde einer formalen psychometrischen Testung unterzogen. Die Studie verglich 20 gesunde Freiwillige und 20 Patienten, die eine Bestrahlung des Beckens aufgrund Prostatakarzinom erhielten, mit der Known-groups Methode. Insgesamt werden Validität (signifikante Differenz zwischen den Gruppen, p <0,0001) und Zuverlässigkeit (Cronbach's Alpha 0,87) der DAS als ausreichend hoch bewertet. [Casey, L. & Zachariah, B. A pilot study to develop a diarrhea assessment scale. Unpublished study, 1993. Contact address: James A. Haley Veterans Hospital, 119, Tampa, FL 33613 gemäß [58]]
Es ist zu beachten, dass die in diesem Fragebogen von Patienten berichteten Symptome (PRO) zu Diarrhöen sich grundlegend von denen als Nebenwirkungen durch den Prüfarzt erfassten Diarrhöen unterscheiden.
</td></tr>
</table>

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar / Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential des Endpunkts <patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> wird als hoch beurteilt, da die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala“

Die Größe der ITT-Population für den vorliegenden Endpunkt war kleiner als bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1) und umfasste insgesamt 844 randomisierte Patientinnen, davon 428 Lap+Cap und 416 T-DM1. Dies entspricht 85,2 % der Patienten in der Studie, 86,3 % der Patienten im Lap+Cap Arm und 84,0 % der Patienten im T-DM1 Behandlungsarm, die den Fragebogen ausgefüllt haben.

Die Rücklaufquote der Diarrhö Bewertungsskala verringerte sich im Zeitverlauf, da Patienten, die versterben oder einen Progress erleiden, die Diarrhö Bewertungsskala gemäß Protokoll nicht mehr ausfüllen. Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala wurde von Tag 1 (vor Beginn jedweder Studienprozedur) bis zum *Study Drug Completion Visit* ausgefüllt. Da die mediane Progressionsfreie Zeit im Lap+Cap Arm 6,4 Monate betrug und die Diarrhö Bewertungsskala gemäß Protokoll nach Feststellung eines Progresses nicht mehr erhoben wurde, liegen nach Zyklus 8 nur noch unzureichende Daten für einen Vergleich vor.

Die Auswertung der Diarrhö Bewertungsskala ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) prä-spezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte.

Dennoch liegen für den zweiten Datenschnitt im Juli 2012 zusätzliche Daten von Patienten vor, die zwischen erstem und zweitem Datenschnitt die Diarrhö Bewertungsskala weiter ausfüllten. Es werden im Folgenden die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Eine Bewertung des Zusatznutzens dieser post-hoc Analyse erfolgt jedoch nur auf dem ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS).

Zum Zeitpunkt des Zyklus 8 Tag 1 im ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) haben noch 218 Patienten aus dem Lap+Cap Arm und 277 Patienten aus dem T-DM1 Arm den Fragebogen ausgefüllt. Dies entsprach unter Abzug der zu diesem Zeitpunkt gemäß eCRF nicht ausgefüllten DAS-Fragebogen für den Lap+Cap Arm noch 94,7 % (218 von 230) sowie 94,5 % (277 von 293) der im T-DM1 Arm verfügbaren Patienten. [79] Aufgrund der sehr hohen Rücklaufquote von über 94 % gegenüber der Ausgangsmessung kann das ITT Prinzip als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte).

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt nicht auszuschließen, da die Patienten durch die Kenntnis des Medikaments möglicherweise eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden. Bei der Berücksichtigung des Endpunkts Gesamtüberleben (Studie hat eine ko-primären Endpunkt PFS und OS) ist dieser Effekt wenig relevant, da ein von einem Einfluss der Kenntnis der Studientherapie auf das Gesamtüberleben nicht auszugehen ist. Zudem ist aus der Gebrauchsinformation bekannt, dass die Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin häufig Diarrhöen auslöst. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin					**Trastuzumab Emtansin**					**Keine Diarrhö**	**Milde Diarrhö**	**Moderate Diarrhö**	**Schwerwiegende Diarrhö**
Visite	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwerwiegende Diarrhö n (%)**	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwerwiegende-wiegende Diarrhö n (%)**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**
Ausgangs-messung	428	375 (87,6)	49 (11,5)	4 (0,9)	0	416	366 (88,0)	45 (10,8)	4 (1,0)	1 (0,2)	0,36 [-4,05; 4,78] 0,872	-0,63 [-4,87; 3,61] 0,771	0,03 [-1,28; 1,33] 0,9678	0,24 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	403	214 (53,1)	115 (28,5)	50 (12,4)	24 (6,0)	397	340 (85,6)	49 (12,3)	6 (1,5)	2 (0,5)	32,54 [26,57; 38,51] < 0,0001	-16,2 [-21,7; -10,7] < 0,0001	-10,9 [-14,3; -7,46] < 0,0001	-5,45 [-7,86; -3,04] < 0,0001
Zyklus 8 Tag 1	218	142 (65,1)	55 (25,2)	13 (6,0)	8 (3,7)	277	257 (92,8)	19 (6,9)	0	1 (0,4)	27,64 [20,62; 34,66] < 0,0001	-18,4 [-24,9; -11,9] < 0,0001	-5,96 n.e. [a]	-3,31 [-5,9; -0,71] 0,012

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

a: Berechnung des 95% KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet).

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen. [79]

Tabelle 4-38: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin					**Trastuzumab Emtansin**					**Keine Diarrhö**	**Milde Diarrhö**	**Moderate Diarrhö**	**Schwer-wiegende Diarrhö**
Visite	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwerwiegende-Diarrhö n (%)**	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwer-wiegende Diarrhö n (%)**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**
Ausgangs-messun-gen	428	375 (87,6)	49 (11,5)	4 (0,9)	0	416	366 (88,0)	45 (10,8)	4 (1,0)	1 (0,2)	0,36 [-4,05; 4,78] 0,872	-0,63 [-4,87; 3,61] 0,771	0,03 [-1,28; 1,33] 0,9678	0,24 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	403	214 (53,1)	115 (28,5)	50 (12,4)	24 (6,0)	397	340 (85,6)	49 (12,3)	6 (1,5)	2 (0,5)	32,54 [26,57; 38,51] < 0,0001	-16,2 [-21,7; -10,7] < 0,0001	-10,9 [-14,3; -7,46] < 0,0001	-5,45 [-7,86; -3,04] < 0,0001
Zyklus 8 Tag 1	245	160 (65,3)	63 (25,7)	14 (5,7)	8 (3,3)	298	275 (92,3)	22 (7,4)	0	1 (0,3)	26,98 [20,29; 33,66] < 0,0001	-18,3 [-24,6; -12,1] < 0,0001	-5,71 n.e. [a]	-2,93 [-5,25; -0,61] 0,013

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

a: Berechnung des 95% KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet).

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen. [79]

Zur Ausgangsmessung war die Verteilung der Häufigkeiten von Diarrhö zwischen den beiden Populationen vergleichbar. Knapp 88 % in beiden Behandlungsarmen hatten keine Diarrhö, 11,5 % im Lap+Cap Arm sowie 10,8 % im T-DM1 Arm hatten milde Diarrhöen, weniger als 1 % in beiden Armen hatten moderate Diarrhöen. Während im Lap+Cap Arm zur Baseline-Messung kein Patient eine schwere Diarrhö hatte, lag im T-DM1 Arm bei einem Patienten (0,2 %) eine schwere Diarrhö vor.

Nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation (ab Zyklus 2) zeigte sich, dass im Lap+Cap Arm die Anzahl an milden Diarrhöen um das mehr als 2-fache stieg. Auch die Zahl an moderaten und schweren Diarrhöen stieg stark an, während sich im T-DM1 Arm die Verteilung der Schweregrade auf dem Niveau der Ausgangsmessung hielt. Die Häufigkeit an moderaten und schweren Diarrhöen nahm in beiden Studienarmen im Verlauf der Behandlung bis Zyklus 8 Tag 1 ab.

Dieser Effekt ist nicht transient. 55,3 % der Patienten im Lap+Cap Arm und 7,8 % der Patienten im T-DM1 Arm wurden mit Antidiarrhoika behandelt. Des Weiteren hatten im Lap+Cap Arm 22,9 % der Patienten eine Dosisreduktion und 23,2 % eine verspätete Verabreichung der Studienmedikation aufgrund von aufgetreten Diarrhö. Im T-DM1 Arm hatten nur 0,2 % eine Dosisreduktion und 0,6 % eine verspätete Verabreichung der Studienmedikation aufgrund von Diarrhöen (CSR S.113f und 186f).

Um die Unterschiede der Diarrhöen zu beschreiben, werden im Folgenden die Kategorien „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ sowie die Zeitpunkte Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 (nach der erstmaligen Verabreichung der Studien-medikation) sowie Zyklus 8 Tag 1 (letzt verfügbarer auswertbarer Zeitpunkt) dargestellt und bewertet. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse aller vier Kategorien über alle erhobenen Zeitpunkte findet sich in Modul 5. [79]

Zum Zeitpunkt Zyklus 8 des ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) war der prozentuale Anteil anPatienten mit keiner, milder, moderater bzw. schwerwiegender Diarrhö signifikant verschieden in den beiden Behandlungsarmen.

Während im T-DM1 Arm zum Zyklus 8 noch immer 92,8 % der Patienten keine Diarrhö haben, sind im Lap+Cap Arm nur 65,1 % der Patienten ohne berichtete Diarrhöen. Dies entspricht einem absoluten Unterschied von 27,64 %, der rein therapiebedingt ist. Moderate patientenberichtete Diarrhöen treten im Lap+Cap Arm zum Zeitpunkt Zyklus 8 bei 6 % der Patienten auf. Im T-DM1 Arm hingegen werden zu diesem Zeitpunkt keine moderaten Diarrhöen berichtet. 3,7 % der Patienten im Lap+Cap Arm berichten zu jenem Zeitpunkt eine schwerwiegende Diarrhö. Im T-DM1 Arm sind es 0,4 %. Die absoluten Unterschiede von 5,96 % bei den moderaten Diarrhöen und 3,31 % bei den schwerwiegenden Diarrhöen sind wiederum rein therapiebedingt.

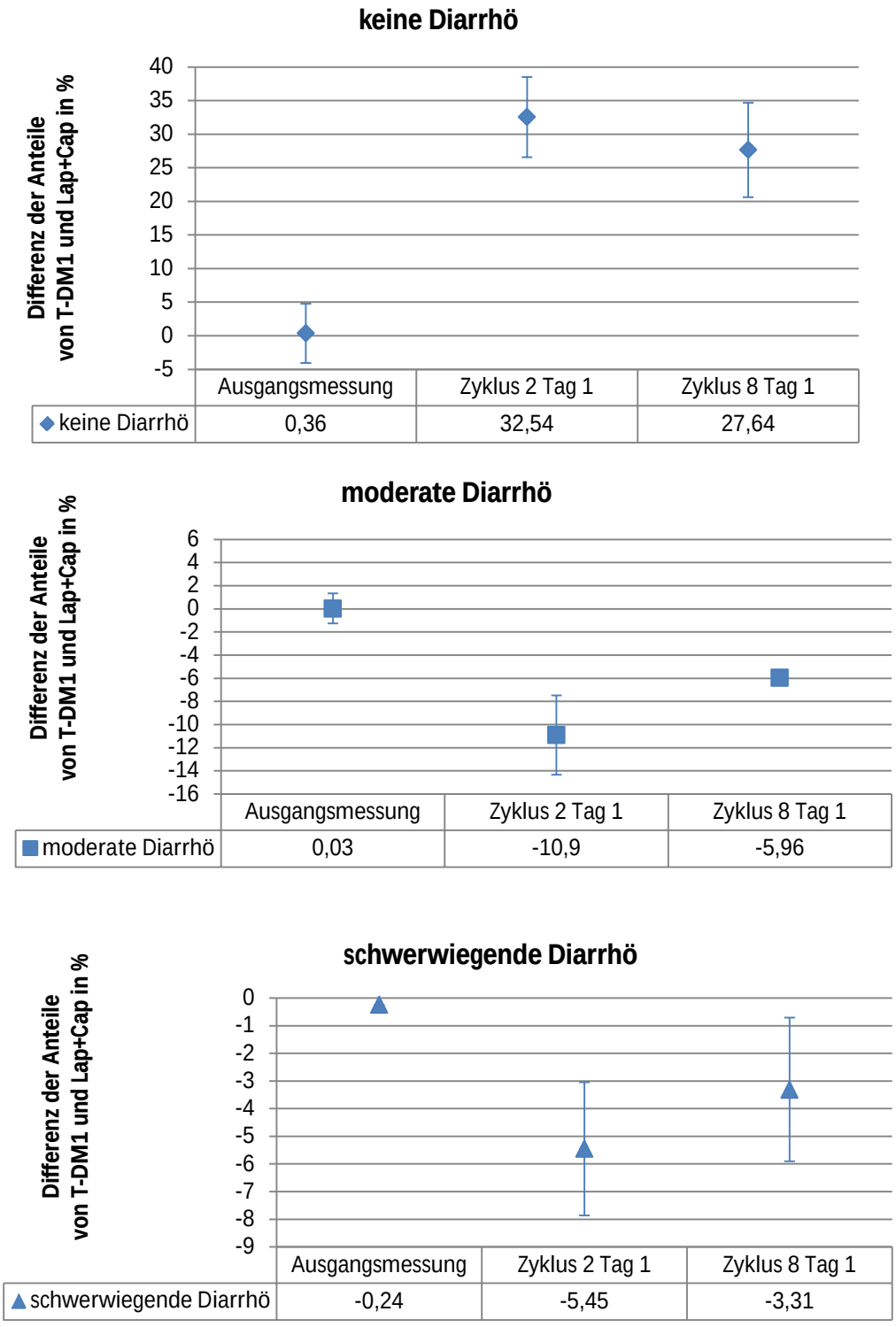

Abbildung 4: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala – Differenzen der Anteile und KIs mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation** [79]

Die graphischen Darstellungen der Differenzen der jeweiligen Anteile an „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ und ihrer 95 % Konfidenzintervalle in Abbildung 4 zeigen, dass sich die Anteile zu den Zeitpunkten Zyklus 2 und Zyklus 8 jeweils signifikant von den Ausgangsmessungen unterscheiden, da die Konfidenzintervalle der beiden Therapiezeitpunkte nicht mit dem Konfidenzintervall der Ausgangsmessung überlappen. Für die „moderaten Diarrhöen“ und „schwerwiegenden Diarrhöen“ ist dabei zu beachten, dass jeweils ein Nullwert aufgetreten ist. Hierfür kann kein 95 % Konfidenzintervalle berechnet und verglichen werden.

In der ersten Graphik zu „keine Diarrhö“ wird deutlich, dass unter Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt Zyklus 2 und 8 ungefähr 30 % mehr Patienten keine Diarrhö haben. Die Interpretationsrichtung ist für die zweite und dritte Graphik zur moderaten und schwerwiegenden Diarrhöe entgegengesetzt: hier wird ersichtlich, dass unter T-DM1 zum Zeitpunkt Zyklus 2 und Zyklus 8 unter Therapie ca. 11 % bzw. 6 % weniger Patienten eine moderate und ca. 5 % bzw. 3% weniger Patienten eine schwerwiegende Diarrhö erlebten.

Insgesamt ist die patientenberichtete Darstellung der Schwere und Beeinträchtigung durch die Diarrhö konsistent mit den durch die Prüfarzte dokumentierten Inzidenzen für das unerwünschte Ereignis Diarrhö.

4.3.1.3.1.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.1.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Die Zeit bis zur Symptomprogression (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vom Ausgangswert) wurde in beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung des FACT-B Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer) mittels TOI-PFB (Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast) gemessen - einer 24-Item Skala, die sich aus drei Abschnitten aus dem FACT-B Fragebogen (*„physical well-being, functional well-being, und additional concerns BCS")* zusammensetzt. [128] Alle Items des Fragebogens werden durch die Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („überhaupt nicht") bis 4 („sehr hoch") beurteilt. Ein höherer Wert der Subskala ist ein Indikator für eine als besser empfundene Lebensqualität. Eine Verminderung um fünf Punkte ist als klinisch relevant definiert. [76] Es wurden lediglich Patientinnen mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression in der randomisierten Population basierte lediglich auf weiblichen Patienten. Ausschließlich weibliche Patienten füllten den FACT-B Fragebogen jeweils am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9 sowie alle zwei Zyklen danach aus. Der Fragebogen wurde vor den Diskussionen der Testergebnisse oder allen weiteren Studienmaßnahmen ausgefüllt. Zensierung: Daten von Patientinnen, die keine beobachtete Symptomprogression hatten, wurden mit dem letzten aufgenommenen Datum der Beurteilung mittels TOI-PFB zensiert. Wenn keine Beurteilungen nach der Baseline für den TOI-PFB vorlagen, wurden die Daten mit dem Tag der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Zeit bis zur Symptom-progression>in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar /Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential des Endpunkts <Zeit bis zur Symptomprogression> wird für beide Datenschnitte als hoch beurteilt, da die Patientinnen, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „Zeit bis zur Symptomprogression“

Die Größe der ITT-Population für den vorliegenden Endpunkt war kleiner als bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1) und betrug 895 Patientinnen, davon 445 Lap+Cap und 450 T-DM1. Dies entspricht 90,3 % der Patienten in der Studie, 89,7 % der Patienten im Lap+Cap Arm und 90,9 % der Patienten im T-DM1 Behandlungsarm.

Hintergrund für diese Verkleinerung der ITT-Population ist, dass der Fragebogen nur für weibliche Patienten vorgesehen war. Außerdem wurden lediglich Patientinnen mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression hat damit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt betrachtet.

Die Auswertung der „Zeit bis zur Symptomprogression“ ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) prä-spezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte.

Dennoch liegen für den zweiten Datenschnitt im Juli 2012 zusätzliche Daten von Patienten vor, die zwischen erstem und zweitem Datenschnitt den FACT-B Fragebogen weiter ausfüllten. Es werden im Folgenden die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Eine Bewertung des Zusatznutzens dieser post-hoc Analyse erfolgt jedoch nur auf dem ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS).

Der Abgleich mit der Publikation der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte). Außerdem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und den Einfluss möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression zu ermitteln.

Wegen fehlender Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt nicht auszuschließen, da die Patientinnen aufgrund der Kenntnis des Medikaments möglicherweise eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Zeit bis zur Symptomprogression> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse können plausible Hypothesen jedoch sowohl für die Überschätzung eines Effektes der Intervention („neues Medikament – per se vermutete bessere Wirkung“) wie auch hinsichtlich einer Unterschätzung („neues Medikament – Unzufriedenheit aufgrund Nicht-Erreichen zu hoher Erwartungen“) formuliert werden.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012,
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**
	Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)	**Zeit bis zur Symptomprogression in Monaten Median [95% KI]**	**Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)**	**Zeit bis zur Symptomprogression in Monaten Median [95% KI]**		
Zeit bis zur Symptomprogression [d]	257 / 445 (57,8 %)	4,6 [4,1; 5,8]	246 / 450 (54,7 %)	7,1 [5,6; 8,4]	0,79 [0,66; 0,94] 0,0086 [c]	0,80 [0,67; 0,95] 0,0121 [c]
Zeit bis zur Symptomprogression [e]	285 / 446 (63,9 %)	4,9 [4,2; 5,9]	272 / 450 (60,4 %)	7,2 [5,7; 8,9]	0,78 [0,66; 0,92] 0,0029 [c]	0,78 [0,66; 0,92] 0,004 [c]
Sensitivitätsanalysen zum 1.Datenschnitt						
Zeit bis zur Symptomprogression [f]	257 / 445 (57,8 %)	4,3 [3,2; 5,6]	246 / 450 (54,7 %)	6,0 [5,55; 8,1]	0,79 [0,66; 0,94] 0,0072 [c]	0,79 [0,66; 0,94] 0,0089 [c]
Zeit bis zur Symptomprogression [g]	257 / 445 (57,8 %)	4,2 [2,8; 5,6]	246 / 450 (54,7 %)	6,6 [4,4; 8,3]	0,81 [0,68, 0,97] 0,0189 [c]	0,82 [0,69; 0,98] 0,0286 [c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um mindestens 5 Punkte im FACT-B TOI-PFB Score.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt; d: 1. Datenschnitt Januar 2012; e: 2. Datenschnitt Juli 2012

f: Zur Ermittlung des Einflusses fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse wurde das Ereignis zum Datum der letzten vorhandenen FACT-B-Bewertung plus 1 Tag festgehalten, sofern bei dem Patienten eine Symptomprogression (d. h. Verschlechterung des TOI-PFB-Score um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) nach einer oder mehreren fehlenden FACT-B-Bewertungen eingetreten war.

g: Zur Ermittlung des Einflusses möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression wurde das Ereignis der Symptomprogression um 6 Wochen zurückdatiert, sofern der Patient ein Fortschreiten der Symptome erfuhr.

Datenquellen: Tabelle s.334, 362 und 363 aus CSR 08 / 2012 und zusätzliche Analyse. [79]

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet). n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle.

Eine Symptomprogression entsprechend FACT-B wurde als eine Abnahme von 5 oder mehr Punkten nach Studienbeginn im TOI-PFB Score definiert. [76] 257 Patientinnen (57,8 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 246 (54,7 %) im T-DM1 Behandlungsarm zeigten bis zum ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) im Januar 2012 einen Rückgang ihrer Lebensqualität basierend auf FACT-B TOI-PFB. Die Zeit bis zur Symptomprogression wurde durch die Gabe von T-DM1 verlängert: 4,6 Monate für Lap+Cap vs. 7,1 Monate für T-DM1 (HR = 0,80 [0,67; 0,95]; p = 0,0121 stratifiziert). Eine unstratifizierte Analyse bestätigte dieses Ergebnis (0,79 [0,66; 0,94] p = 0,0086).

Zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 lagen weitere Daten zum Endpunkt <Zeit bis zur Symptomprogression> vor. Danach zeigten 285 Patientinnen (63,9 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 272 (60,4 %) im T-DM1 Behandlungsarm einen Rückgang ihrer Lebensqualität basierend auf FACT-B TOI-PFB. Die Zeit bis zur Symptomprogression wurde durch die Gabe von T-DM1 verlängert: 4,9 Monate für Lap+Cap vs. 7,2 Monate für T-DM1 (HR = 0,78; 95 % KI [0,66; 0,92]; p = 0,004 stratifiziert). Eine unstratifizierte Analyse bestätigte dieses Ergebnis (0,78; 95 % KI [0,66; 0,92] p = 0,0029). Die Analyse des zweiten Datenschnitts bestätigt die Ergebnisse der ersten Auswertung, dass Patienten im T-DM1 Arm später eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität berichteten.

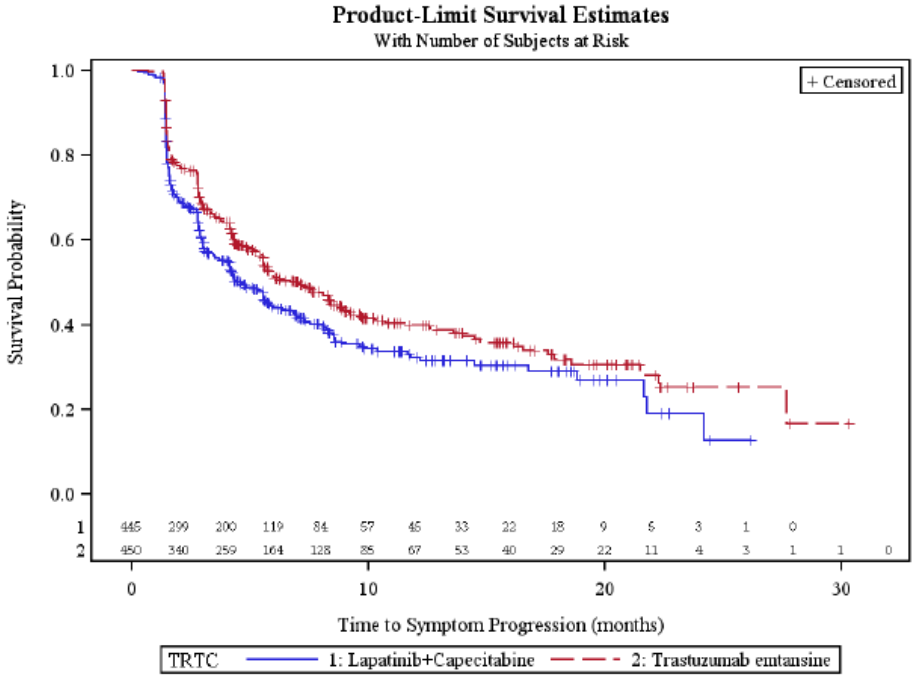

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1.Datenschnitt, Januar 2012, **Gesamtpopulation** [79])

Da gemäß Studienprotokoll fehlende Werte nicht imputiert werden, erfolgten für den Endpunkt „Zeit bis zur Symptomprogression“ zum ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) zwei Sensitivitätsanalysen:

- zur Ermittlung des Einflusses fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und
- zur Ermittlung des Einflusses möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression.

Bei der ersten Analyse musste das Ereignis zum Datum der letzten vorhandenen FACT-B-Bewertung plus 1 Tag festgehalten werden, sofern bei den Patientinnen eine Verschlechterung des FACT-B TOI-PFB-Score um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert nach einer oder mehreren fehlenden FACT-B-Bewertungen eingetreten war. Bei der zweiten Analyse wurde das Ereignis um 6 Wochen zurückdatiert, sofern die Patientin ein Fortschreiten der Symptome erfuhr.

Das Ergebnis der beiden Sensitivitätsanalysen bestätigte die Verbesserung der Lebensqualität unter der Behandlung mit T-DM1 im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabin unter Verwendung des FACT-B TOI-PFB Scores ($p = 0,0089$ und $p = 0,0286$; stratifizierte Analyse CSR 08/2012 S. 362+363). Auf Wiederholung der Sensitivitätsanalysen wurden für den 2. Datenschnitt verzichtet, da diese bereits im ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) belegten, dass fehlende und verspätet berichtete Bewertungen zur Symptomprogression keinen Einfluss auf die Auswertung haben.

Der Vollständigkeit halber wird an dieser Stelle noch auf die FACT-B Gesamtauswertung verwiesen. Diese war im EMILIA Studienprotokoll nicht prä-spezifiziert. In die Auswertung gingen nur Patienten ein, die eine Ausgangsmessung sowie mindestens eine Folgemessung des FACT-B hatten.

Für diese Patienten betrug der FACT-B Gesamtscore zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung im Median 99,40 Punkte im T-DM1 Arm und 98,48 Punkte im Lap+Cap Arm. [79] Der FACT-B Gesamtscore kann zwischen 0-144 Punkten liegen, wobei ein höherer Wert eine höhere Lebensqualität ausweist. Im Zeitverlauf sowie zum Zeitpunkt des *study drug termination visits* unterschieden sich die Studienarme hinsichtlich der Veränderung des FACT-B Gesamtscores nicht signifikant voneinander (EMILIA CSR 08/2012 S. 443 f).

4.3.1.3.1.3.2 < Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität > – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der FACT-B TOI-PFB ist eine 24-Item Skala, die sich aus drei Skalen aus dem FACT-B Fragebogen („physical well-being, functional well-being, und breast cancer subscale (BCS)“) zusammensetzt. [128] Alle Items des Fragebogens werden durch die Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr hoch“) beurteilt. Ein höherer Wert der Subskala ist ein Indikator für eine als besser empfundene Lebensqualität. Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome war definiert als einen Anstieg von 5 Punkten nach Ersterhebung (Baseline) und wurde in beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung des FACT-B Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer) mittels TOI-PFB (Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast) gemessen. Eine Erhöhung um fünf oder mehr Punkte ist als klinisch relevant definiert. [76] Es wurden lediglich Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression in der randomisierten Population basierte lediglich auf weiblichen Patienten. Ausschließlich weibliche Patienten füllten den FACT-B Fragebogen jeweils am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9 sowie alle zwei Zyklen danach aus. Der Fragebogen wurde vor den Diskussionen der Testergebnisse oder allen weiteren Studienmaßnahmen ausgefüllt.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. und 2. Datenschnitt Januar /Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential des Endpunkts <klinisch relevante Verbesserung der Symptome> als hoch eingestuft, da die Patientinnen, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „klinisch relevante Verbesserung der Symptome“

Für den Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome ist die ITT-Population - analog zum Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression - kleiner als bei anderen Endpunkten.

Hintergrund ist auch hier, dass der Fragebogen nur für weibliche Patienten vorgesehen war und lediglich Patientinnen mit eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in die Analyse eingeschlossen wurden. Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome hat damit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt betrachtet.

Die Auswertung des Endpunkts „klinisch relevante Verbesserung der Symptome“ ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) präspezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte.

Dennoch liegen für den zweiten Datenschnitt im Juli 2012 zusätzliche Daten von Patienten vor, die zwischen erstem und zweitem Datenschnitt den FACT-B Fragebogen weiter ausfüllten. Es werden im Folgenden die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Eine Bewertung des Zusatznutzens dieser post-hoc Analyse erfolgt jedoch nur auf dem ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS).

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte).

Wegen der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass die Patientinnen mit der Kenntnis des Medikaments eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden, nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <klinisch relevante Verbesserung der Symptome> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse können plausible Hypothesen jedoch sowohl für die Überschätzung eines Effektes der Intervention („neues Medikament – per se vermutete bessere Wirkung“) wie auch hinsichtlich einer Unterschätzung („neues Medikament – Enttäuschung aufgrund nicht-Erreichen zu hoher Erwartungen“) formuliert werden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert[b]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**			
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome [c]	220 / 445 (49,4 %)	249 / 450 (55,3 %)	1,12 [0,99; 1,27] 0,0782	1,27 [0,97; 1,65]	5,9 % [-0,6 %; 12,4 %]
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome [d]	231 / 446 (51,8%)	268 / 450 (59,6 %)	1,15 [1,02; 1,29] 0,0199	1,37 [1,05; 1,79]	7,8 % [1,3 %; 14,2 %]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das erstmalige Auftreten einer Erhöhung um 5 oder mehr Punkte des FACT-B TOI-PFB Score.

b: p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt.

c: 1.Datenschnitt, Januar 2012.

d: 2.Datenschnitt, Juli 2012.

Datenquelle: CSR 01/2013 S.437 und zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet). n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle.

Gemessen mittels FACT-B TOI-PFB erreichten zum Zeitpunkt des ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) unter Trastuzumab Emtansin numerisch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome als unter der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin (55,3 % unter T-DM1 vs. 49,4 % unter Lap+Cap). Der p-Wert für den Vergleich von 0,0782 (RR = 1,12; 95 % KI [0,99; 1,27]) lag nur knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05.

Zum 2. Datenschnitt im Juli 2012 erreichten unter Trastuzumab Emtansin signifikant mehr Patientinnen eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome, gemessen mittels FACT-B TOI-PFB, als unter der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin (59,6 % unter T-DM1 vs. 51,8 % unter Lap+Cap; RR = 1,15; 95 % KI [1,02; 1,29]; p= 0,0199).

Im palliativen Setting des metastasierten Brustkrebses, insbesondere wenn Patienten mehrfach systemisch vorbehandelt sind, ist eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein in der Realität kaum erreichbares Ziel. Patientenrelevante Therapieziele sind in diesem Setting neben der Verlängerung des Überlebens, die Erhaltung bzw. verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität. [5-7;129] Daher ist die hier gezeigte Verbesserung der Symptome der Patienten unter Therapie mit T-DM1 ein besonders patientenrelevantes Ergebnis.

4.3.1.3.1.4 <Sicherheit> – RCT

Die Daten zur Sicherheit aus dem 2. Datenschnitt (31. Juli 2012) waren konsistent mit denen aus dem 1. Datenschnitt (14. Januar 2012; CSR 08/2012 und Roche Zusatzanalysen), weshalb in den Auswertungen zur Sicherheit ausschließlich der umfangreichere und aktuelle 2. Datenschnitt dargestellt wird.

4.3.1.3.1.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)>– RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigte Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch sind bereits existierende andere Erkrankungen inbegriffen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Unerwünschte Ereignisse (Original-Begriffe auf den CRFs - Datenerfassungsbogen mittels „*preferred terms*“ (PT)) wurden gemäß der aktuellsten Version des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 14.1) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden vom Prüfarzt nach Ernsthaftigkeit, Häufigkeit, Kausalität und Schweregrad nach NCI-CTCAE Grad (Version 3.0) dargestellt. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Patienten, bei denen mehrere Ereignisse auftraten, wurden nur einmal gezählt. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis> wird ein mögliches Verzerrungspotential wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „*as treated*“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die unerwünschten Ereignisse nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)	478 / 488 (98,0 %)	474 / 490 (96,7 %)	0,99 [0,97; 1.01] 0,2373	0,62 [0,28; 1,38]	-1,20 % [-3,2 %; 0,8 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt
Datenquelle: Tabelle 15 und S.680 aus CSR1/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]
Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	8.401 / 343,43	2.446,2 [2.394,2; 2.499,1]	8.224 / 424,54	1.937,1 [1.895,5; 1.979,5]	1,14 [1,00; 1,30]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Die Inzidenz für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses lag unter Behandlung mit T-DM1 bei 96,7 % gegenüber 98 % unter Lap+Cap. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant numerisch günstiger für T-DM1. Fast jeder Patient entwickelte unabhängig vom Behandlungsarm im Verlauf der Therapie mindestens ein UE.

Die Inzidenz des Sicherheitsendpunktes „Unerwünschtes Ereignis“ unterschied sich in beiden Studienarmen nicht. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit unerwünschtem Ereignis“ weitestgehend durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) bestätigt:

Tabelle 4-48: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 –
Gesamtpopulation

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)	377 / 403 (93,5 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: Tabelle 18 [107] *SAP*	

4.3.1.3.1.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)>– RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Als SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) wurde jedes unerwünschte Ereignis (UE) gewertet, das einem der folgenden Ereignisse entspricht: · Tödliches Ereignis (d.h. das Ereignis ist tödlich oder es führt zu einem Todesfall.) · Lebensbedrohliches Ereignis (d.h. das Ereignis ist aus Sicht des Prüfarztes unmittelbar lebensbedrohlich). · Notwendigkeit einer stationären Aufnahme oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. · Das Ereignis resultiert in bleibender oder schwerwiegender Behinderung/ Einschränkung (d.h. das Ereignis resultiert in einer substantiellen Störung der Fähigkeit des Patienten, seine normalen täglichen Funktionen auszuüben.). · Kongenitale Anomalie oder Geburtsdefekt bei einem Neugeborenen, dessen Mutter ein Studienmedikament erhalten hatte. · Das Ereignis ist medizinisch bedeutsam oder erfodert eine Intervention, um eines oder mehrere der oben genannten Ereignisse zu vermeiden. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme der Studienmedikation. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden eingeschlossen. SUE wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert. Zusätzlich wurde für die SUE auch der Zeitraum berücksichtigt, in dem Patienten die Behandlung noch nicht begonnen hatten, jedoch Komplikationen aus Protokoll-definierten Interventionen resultieren konnten (z.B. invasive Prozeduren wie Biopsien, Medikationsauswaschphase, keine Behandlung, etc.). Die Kodierung der SUE erfolgte analog zu den UE. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. SUE wurden zusätzlich alle drei Monate vom DMC beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die SUE nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	95 / 488 (19,5 %)	86 / 490 (17,6 %)	0,90 [0,69; 1,17] 0,4407	0,88 [0,64; 1,22]	-1,90 % [-6,8 %; 3,0 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: Tabelle 15 und S.814 aus CSR1/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	136 / 343,43	39,6 [33,2; 46,8]	135 / 424,54	31,8 [26,7; 37,6]	0,79 [0,59; 1,06]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter T-DM1 bei 17,6 % aller Patienten im Vergleich zu 19,5 % unter Lap+Cap auf.

Die komparative Nutzen-Risiko Analyse zeigte für beide Therapiearme ein statistisch und medizinisch vergleichbares Risikoprofil in Bezug auf die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt:

Tabelle 4-52: Ergebnisse für< Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	74 / 403 (18,4 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten. Datenquelle: Tabelle 18 [107] *SAP*.	

4.3.1.3.1.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Bei dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen eines UE handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten, auch wenn die Therapie mit Lapatinib oder Capecitabin alleine abgebrochen wurden. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch inbegriffen sind bereits existierende andere Erkrankungen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt <Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nur bis zum Ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR Überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht gesehen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit Behandlungs-abbruch wegen UE	60 / 488 (12,3 %)	35 / 490 (7,1 %)	0,58 [0,39; 0,87] 0,0074	0,55 [0,35; 0,85]	-5,20 % [-8,9 %; -1,5 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt, n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: Tabelle S. 850 CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Als Behandlungsabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib und Capecitabin abgebrochen als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurden.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Behandlungsabbrüche wegen UE	79 / 343,43	23,0 [18,2; 28,7]	35 / 424,54	8,2 [5,7; 11,5]	0,48 [0,31; 0,72]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79] *SAP*

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Die Behandlung mit T-DM1 mussten statistisch signifikant weniger Patienten (7,1 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen als die Therapie mit Lap+Cap (12,3 %). Das Relative Risiko für diesen Vergleich liegt bei 0,58 (95 % KI [0,39; 0,865]; p = 0,0074). Gründe für einen Therapieabbruch waren bei T-DM1 vorwiegend Laborwertveränderungen (Thrombozytopenie und erhöhte AST-Werte). Unter Lap+Cap wurde die Therapie vor allem wegen gastrointestinaler Ereignisse (Diarrhö und Erbrechen) oder aufgrund von Hautreaktionen (Hand-Fuß-Syndrom) abgebrochen (CSR 01/2013 S.51). Der patientenrelevante Vorteil der T-DM1-Therapie zeigt sich auch darin, dass im T-DM1 Behandlungsarm (5,5 %) die Therapie seltener auf Wunsch des Patienten abgebrochen wurde als im Lap+Cap Behandlungsarm (9,7 %; CSR Addendum S.582).

Dieser Vorteil bezüglich der geringeren Abbruchrate der Therapie mit T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap aufgrund eines UEs zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Patienten im T-DM1 Therapiearm setzten die Therapie häufig wegen Laborwertveränderungen auf Grund von Sicherheitsaspekten nicht fort; Patienten des Lap+Cap-Therapiearms brachen die Therapie wegen gastrointestinaler Ereignisse (Diarrhö und Erbrechen) oder aufgrund von Hautreaktionen (Hand-Fuß-Syndrom) ab.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt:

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	27 / 403 (6,7 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten. Datenquelle: Tabelle 18 [107].	

4.3.1.3.1.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 3.0, auf einer fünf-Punkte Skala (Grad 1 bis 5) eingeordnet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als "mild, moderate, severe, very severe-life-threatening or disabling, oder fatal" eingeordnet. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch inbegriffen sind bereits existierende andere Erkrankungen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Für die Einstufung spezifischer Ereignisse sollen die spezifischen Grading-Kriterien des NCI CTCAE (Version 3.0) angewendet werden. Wird ein spezifisches Ereignis nicht dort gelistet, soll es auf der Basis der folgenden Kriterien beurteilt werden: **NCI-CTCAE Grad 1 entspricht** vorübergehenden oder milden Beschwerden (weniger als 48 Std. anhaltend); keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich. **NCI-CTCAE Grad 2 entspricht einer** milden bis moderaten Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, keine medizinische Intervention/Therapie erforderlich. **NCI-CTCAE Grad 3 entspricht einer** erheblichen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Hospitalisierung möglich. **NCI-CTCAE Grad 4 entspricht einer** extremen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, signifikante medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Hospitalisierung wahrscheinlich. **NCI-CTCAE Grad 5 entspricht** Tod aufgrund eines UE. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die UE ≥ Grad 3 nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad3> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE ≥ Grad 3	291 / 488 (59,6 %)	218 / 490 (44,5 %)	0,75 [0,66; 0,84] < 0,0001	0,54 [0,42; 0,70]	-15,10 % [-21,3 %; -9,0 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: Tabelle 15 und S. 716 aus CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE ≥ Grad 3	659 / 343,43	191,9 [177,5; 207,1]	525 / 424,54	123,7 [113,3; 134,7]	0,61 [0,51; 0,72]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bis zum 2. Datenschnitt im Juli 2012 traten im T-DM1 Arm bei n = 218 Patienten (44,5 %) unerwünschte Ereignisse mit einem NCI-CTCAE Grad ≥3 auf und damit statistisch signifikant weniger als im Lap+Cap Arm mit n = 291 Patienten (59,6 %) (RR: 0,75; 95% KI: 0,66; 0,84; p-Wert: < 0,0001). Das absolute Risiko unter der Therapie mit T-DM1 ein UE ≥ Grad 3 zu entwickeln war 15,1 % geringer als unter Lap+Cap.

Die häufigsten UE ≥ Grad 3 unter der Therapie mit T-DM1 waren Thrombozytopenien (13,9 % unter T-DM1 vs. 0,4 % unter Lap+Cap); unter Lap+Cap traten am häufigsten Diarrhöen (20,9 % unter Lap+Cap vs. 1,8 % unter T-DM1) und Hand-Fuß-Syndrom auf (17,6 % vs. 0 %; Tabelle 19 und S. 752 aus CSR 01/2013). Diese schweren Ereignisse führten gleichzeitig auch am häufigsten zu einem Behandlungsabbruch im jeweiligen Therapiearm (siehe CSR 01/2013 S.51).

Insgesamt zeigte sich bei den schweren und damit besonders patientenrelevanten UE ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse von NCI-CTCAE ≥ Grad 3“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt. Im Vergleich zur EMILIA-Studie (BO21977) traten im T-DM1 Behandlungsarm weniger schwere UE auf (32,3% gegenüber 44,5% aller Patienten).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit UE ≥ Grad 3	130 / 403 (32,3 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten. Datenquelle: Tabelle 18 [107] *SAP*	

4.3.1.3.1.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)	Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 3.0, auf einer fünf-Punkte Skala (Grad 1 bis 5) eingeordnet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als "mild, moderate, severe, life-threatening, oder fatal" eingeordnet. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch inbegriffen sind bereits existierende andere Erkrankungen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal in der Kategorie mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Für die Einstufung spezifischer Ereignisse sollen die spezifischen Grading-Kriterien des NCI CTCAE (Version 3.0) angewendet werden. Wird ein spezifisches Ereignis nicht dort gelistet, soll es auf der Basis der folgenden Kriterien beurteilt werden. Nachfolgend sind die für Grad 3 relevanten Kriterien aufgeführt. **NCI-CTCAE Grad 3 entspricht einer** erheblichen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Hospitalisierung möglich. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 3> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die as treated ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Im Studienbericht zeigten sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation der Studie wurden zum ersten Datenschnitt die UE Grad 3 nicht gesondert berichtet, sondern nur die UE ≥ Grad 3 allgemein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 3> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE Grad 3	259 / 488 (53,1 %)	183 / 490 (37,3 %)	0,70 [0,61; 0,81] < 0,0001	0,53 [0,41; 0,68]	-15,7 % [-21,9 %; -9,6 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Tabelle S. 952 aus CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE Grad 3	611 / 343,43	177,9 [164,1; 192,6]	476 / 424,54	112,1 [102,3; 122,7]	0,61 [0,51; 0,73]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Unerwünschte Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 3 traten unter T-DM1 mit 37,3 % statistisch signifikant seltener als unter Lap+Cap mit 53,1 % auf (RR = 0,70; 95 % KI [0,61; 0,81]; p < 0,0001). Das absolute Risiko ein UE Grad 3 zu erleiden war unter der Therapie mit T-DM1 um 15,7 % geringer als unter Lap+Cap.

Insgesamt zeigte sich bei den schweren und damit besonders patientenrelevanten UE ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 3“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt. Im Vergleich zur EMILIA-Studie (BO21977) traten im T-DM1 Behandlungsarm weniger UE Grad 3 auf (26,8 % gegenüber 37,3 % aller Patienten).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 –
Gesamtpopulation

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit UE Grad 3	108 / 403 (26,8 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: S.89 [107] *SAP*	

4.3.1.3.1.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> – RCT

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 3.0, auf einer fünf-Punkte Skala (Grad 1 bis 5) eingeordnet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als “mild, moderate, severe , life-threatening, oder fatal” eingeordnet. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch inbegriffen sind bereits existierende andere Erkrankungen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal in der Kategorie mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Für die Einstufung spezifischer Ereignisse sollen die spezifischen Grading-Kriterien des NCI CTCAE (Version 3.0) angewendet werden. Wird ein spezifisches Ereignis nicht dort gelistet, soll es auf der Basis der folgenden Kriterien beurteilt werden, hier Grad 4 relevant: **NCI-CTCAE Grad 4 entspricht einer** extremen Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, signifikante medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Hospitalisierung wahrscheinlich. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 4> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Im Studienbericht zeigten sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation der Studie wurden zum ersten Datenschnitt die UE Grad 4 nicht gesondert berichtet, sondern nur die UE ≥ Grad 3 allgemein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 4> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert RRR [95% KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE Grad 4	27 / 488 (5,5 %)	32 / 490 (6,5 %)	1,18 [0,72; 1,94] 0,5128 0,85 [0,52; 1,39] #	1,19 [0,70; 2,02]	1,0 % [-2,0 %; 4,0 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: Tabelle S. 952 aus CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE Grad 4	43 / 343,43	12,5 [9,1; 16,9]	46 / 424,54	10,8 [7,9; 14,5]	1,08 [0,66; 1,77]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 4 war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. (T-DM1: 6,5 %; unter Lap+Cap: 5,5 %; RR = 1,18; 95 % KI [0,72; 1,94]; p = 0,5128).

In Bezug auf den Sicherheitsendpunkt UE Grad 4 zeigt sich ein statistisch und medizinisch vergleichbares Risikoprofil von T-DM1 und Lap+Cap. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 4“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt:

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit UE Grad 4	17 / 403 (4,2 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten. Datenquelle: S.89 [107] *SAP*	

4.3.1.3.1.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> – RCT

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der NCI-CTCAE, Version 3.0, auf einer fünf-Punkte Skala (Grad 1 bis 5) eingeordnet. UE, die nicht im CTCAE gelistet waren, wurden als "mild, moderate, severe, life-threatening, oder fatal" eingeordnet. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war jedes nachteilige oder nicht beabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit mit zeitlichem Zusammenhang zur Studienmedikation oder anderen Protokoll-definierten Interventionen. Es war unabhängig von einer möglichen Verursachung durch die Studienmedikation. Dies beinhaltet UE, die nicht vorher beim Patienten beobachtet wurden und unter der im Protokoll definierten UE Erfassungszeit auftraten. Zeichen oder Symptome in Assoziation mit Brustkrebs, welche vor der UE Erfassungszeit nicht vorhanden gewesen waren, wurden ebenfalls als UE gewertet. Auch inbegriffen sind bereits existierende andere Erkrankungen, die sich während der UE Erfassungszeit nach Beurteilung des Prüfarztes verschlimmert oder verändert haben. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat und/oder bei denen unterschiedliche Ereignisse unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal in der Kategorie mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. **NCI-CTCAE Grad 5 entspricht** Tod aufgrund eines UE. Die Auswertung erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt<Patienten mit UE Grad 5> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die Todesfälle wegen UE nur bis zum Ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. [69;109]

Anmerkung: In der Analyse zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 wurden im Lap+Cap Arm 182 Todesfälle berichtet. Die Datenextraktion dafür fand im August 2012 statt. In der Beschreibung des Patientenflusses werden 183 Todesfälle im Lap+Cap Arm berichtet. Die Daten zum Patientenfluss wurden im September 2012 extrahiert, daher fehlt dieser Todesfall in der Analyse, da er zu spät in die Datenbank eingegangen ist (Der Patienten starb am 27.07. als Folge der Krankheitsprogression).

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 5> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE Grad 5	5 / 488 (1,0 %)	3 / 490 (0,6 %)	0,60 [0,14; 2,49] 0,4791	0,60 [0,14; 2,50]	-0,40 % [-1,5 %; 0,7 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: Tabelle S. 952 aus CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**		**HR [95% KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE Grad 5	5 / 343,43	1,5 [0,5; 3,4]	3 / 424,54	0,7 [0,2; 2,1]	0,42 [0,10; 1,79]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstarben (NCI-CTCAE Grad 5), waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar selten (0,6 % unter T-DM1 vs. 1,0 % unter Lap+Cap; RR = 0,6; 95 % KI [0,14; 2,49]p = 0,4791). Unter T-DM1 verstarben die Patienten an folgenden Ereignissen:

- Pneumonie (31 Tage nach der letzten T-DM1-Dosis, entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht kein Kausalzusammenhang mit der T-DM1 Therapie)
- Neutropenische Sepsis (29 Tage nach der letzten T-DM1-Gabe, entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht ein Kausalzusammenhang mit T-DM1 oder der Radiotherapie)
- Metabolische Enzephalopathie (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht ein Kausalzusammenhang mit T-DM1 oder der Grunderkrankung)

Unter Therapie mit Lap+Cap traten folgende UEs mit Todesfolge auf:

- Herzinfarkt bei koronarer Herzerkrankung (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht ein kausaler Zusammenhang zur Lap+Cap-Therapie)
- Multiorganversagen (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht ein kausaler Zusammenhang zu Lap+Cap)
- Koma (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht kein Kausalzusammenhang mit Lap+Cap)
- Hydrocephalus (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht kein Kausalzusammenhang mit Lap+Cap)
- Akutes Lungenversagen (entsprechend der Beurteilung vom Prüfarzt besteht kein Kausalzusammenhang mit Lap+Cap)

In Bezug auf den Sicherheitsendpunkt UE mit Todesfolge zeigt sich ein statistisch und medizinisch vergleichbares Risikoprofil von T-DM1 und Lap+Cap. Dieses Ergebnis zeigt sich auch bei den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen.

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 5“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt:

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 – **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Patienten mit UE Grad 5	5 / 403 (1,2 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: Tabelle 18 [107] *SAP*	

4.3.1.3.1.4.8 <Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen>– RCT

Zusätzlich zu dem Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis wurden auch ausgewählte UE separat dargestellt, wie auch im Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE>

Studie	Operationalisierung
<EMILIA (BO21977)>	Bei dem Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE handelt es sich um unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die nach Protokoll definiert sind und um unerwünschte Ereignisse, die mit einer Häufigkeit ≥ 30 % in mind. einem der Behandlungsarme aufgetreten sind: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mussten – unabhängig ob schwerwiegend oder im kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehend - dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden (*expedited)*. Es handelt sich dabei um Ereignisse von besonderem Interesse für die Patienten, die auf T-DM1 randomisiert waren: · Symptomatische Herzinsuffizienz(linksventrikuläre systolische Dysfunktion Grad ≥ 3) · Asymptomatische Verminderung des LVEF mit der Folge eines permanenten Abbruchs der Studienmedikation: gesicherte LVEF < 40 % oder ein LVEF < 45 % mit einer gesicherten Veränderung ≥ 10% nach Studienbeginn. · Jedes signifikante Blutungsereignis in Verbindung mit einer Thrombozytopenie, die eine Bluttransfusion erfordert. Weitere Ereignisse wurden basierend auf dem Sicherheitsprofil von Trastuzumab und Maytansin sowie den Erkenntnissen aus vorhergehenden Phase II/III Studien mit Trastuzumab Emtansin ausgewählt. Alle Ereignisse von besonderem Interesse wurden nach NCI-CTCAE Grad pro Behandlungsarm summiert. Diese Ereignisse wurden mittels standardisierter MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) analysiert: · Hepatotoxizität (SMQs [wide] „Cholestasis and jaundice of hepatic origin", "Liver related investigations, signs and symptoms", "Drug related hepatic disorders - severe events only", "Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions", "Hepatitis, noninfectious", "Liver Neoplasms, benign (including cysts and polyps)" and "Liver Neoplasms, malignant and unspecified") · Kardiotoxizität (SMQ [narrow] "cardiac failure", inklusive "Left Ventricular Dysfunction") (siehe auch Liste der Ereignisse von speziellem Interesse weiter oben) · Neurotoxizität/periphere Neuropathie (peripheral neuropathy; SMQ [wide] "peripheral neuropathy") · Thrombozytopenie (Standardisierte MedDRA Queries [SMQ] [wide] "Hematopoietic Thrombocytopenia") · Blutungen: Standardisierte MedDRA Queries [SMQ] [wide] "SMQs "Haemorrhage Laboratory Terms" [narrow] and Haemorrhage Terms [excluding laboratory terms]" [wide]) · Infusionsreaktionen (SMQs [narrow] "Anaphylactic reaction" und "Angioedema", plus preferred terms "infusion related reaction" und "hypersensitivity") · Pneumonitis (SMQ [narrow] "Interstitial lung disease") · Hypokaliämie (Roche Standard AEGT "hypokalemia") · Nierenerkrankungen (Roche Standard AEGT "renal disorder") · Sehstörungen (Roche standard AEGT „eye disorder", only adverse events of vision disorder were included). Ereignisse, die in mehr als 30 % der Patienten in mindestens einem der Behandlungsarme auftraten wurden mittels *preferred term* identifiziert und ausgewertet.

	Die Auswertung der ausgewählten UE erfolgte für alle Patienten ab der ersten Einnahme von Studienmedikation (d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten). UE Daten wurden während der gesamten Behandlungszeit bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad des aufgetretenen Ereignisses gezählt. Die akkumulierten Sicherheitsdaten wurden alle 6 Monate bis zur primären PFS-Analyse durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (DMC) beurteilt. **Zeitadjustierte Analyse als Sensitivitätsanalyse**: Zusätzlich zur Auswertung der Anzahl Patienten mit Ereignis wurde die Anzahl Ereignisse pro 100 Patientenjahre ausgewertet und ebenfalls berichtet. Dort wurden im Unterschied zur obigen Auswertung alle unerwünschten Ereignisse in der beschriebenen Periode gezählt (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4). Des Weiteren wurde eine Zeit-bis-zum-ersten-Ereignis Analyse durchgeführt und Hazard Ratios mit Konfidenzintervallen berichtet.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<EMILIA (BO21977)>	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt<Patienten mit ausgewählten UE> wie folgt beurteilt: eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die unerwünschten Ereignisse nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit ausgewählten UE> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert RRR [95% KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Hepatotoxizität [a]	128 / 488 (26,2 %)	159 / 490 (32,4 %)	1,24 [1,02; 1,51] 0,0335 0,81 [0,66; 0,98] #	1,35 [1,03; 1,78]	6,20 % [0,5 %; 11,9 %]
Kardiale Dysfunktion [b]	12 / 488 (2,5 %)	5 / 490 (1,0 %)	0,42 [0,15; 1,17] 0,096	0,41 [0,14; 1,17]	-1,40 % [-3,1 %; 0,2 %]
Periphere Neuropathie [c]	92 / 488 (18,9 %)	127 / 490 (25,9 %)	1,375 [1,08; 1,74] 0,0086 0,73 [0,57; 0,92] #	1,51 [1,11; 2,04]	7,10 % [1,9 %; 12,3 %]
Thrombozytopenie [d]	16 / 488 (3,3 %)	155 / 490 (31,6 %)	9,65 [5,86; 15,89] < 0,0001 0,10 [0,06; 0,17] #	13,65 [8,01; 23,27]	28,40 % [23,9 %; 32,8 %]
Blutungen [e]	81 / 488 (16,6 %)	163 / 490 (33,3 %)	2,00 [1,58; 2,54] < 0,0001 0,50 [0,39; 0,63] #	2,51 [1,85; 3,39]	16,70 % [11,3 %; 22,0 %]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen[f]	0 / 488 (0,0 %)	21 / 490 (4,3 %)	n.e.	n.e.	4,30 % [2,5 %; 6,1 %]
Pneumonitis [g]	4 / 488 (0,8 %)	8 / 490 (1,6 %)	1,99 [0,60; 6,57] 0,2579 0,50 [0,15; 1,66] #	2,01 [0,60; 6,71]	0,80 % [-0,6 %; 2,2 %]

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert RRR [95% KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Hypokaliämie [h]	48 / 488 (9,8 %)	50 / 490 (10,2 %)	1,04 [0,71; 1,51] 0,8480 0,96 [0,66; 1,40] [#]	1,04 [0,69; 1,58]	0,40 % [-3,4 %; 4,1 %]
Nierenerkrankungen [i]	28 / 488 (5,7 %)	23 / 490 (4,7 %)	0,82 [0,48; 1,40] 0,4637	0,81 [0,46; 1,43]	-1,00 % [-3,8 %; 1,7 %]
Sehstörungen [j]	11 / 488 (2,3 %)	36 / 490 (7,3 %)	3,26 [1,68; 6,33] 0,0005 0,31 [0,16; 0,60] [#]	3,44 [1,73; 6,84]	5,10 % [2,4 %; 7,8 %]
Diarrhö [k]	390 / 488 (79,9 %)	122 / 490 (24,9 %)	0,31 [0,27; 0,37] < 0,0001	0,08 [0,06; 0,11]	-55,0% [-60,2%; -49,8%]
Nausea (Übelkeit) [k]	221 / 488 (45,3 %)	196 / 490 (40,0 %)	0,88 [0,76; 1,02] 0,0953	0,81 [0,63; 1,04]	-5,3 % [-11,5 %; 0,9 %]
Fatigue [k]	138 / 488 (28,3 %)	179 / 490 (36,5 %)	1,29 [1,08; 1,55] 0,0062 0,77 [0,64; 0,93] [#]	1,46 [1,12; 1,91]	8,3 % [2,4 %; 14,1 %]
Hand-Fuß-Syndrom [k]	288 / 488 (59,0 %)	7 / 490 (1,4 %)	0,02 [0,01; 0,05] < 0,0001	0,01 [0,01; 0,02]	-57,6 % [-62,1 %; -53,1 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.
Datenquelle allgemein: Tabelle 15 aus CSR 01/2013; *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.
a: Datenquelle Tabelle 25 und S. 949 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
b: Datenquelle Tabelle 29 und S. 947 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95% KI] p-Wert RRR [95% KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95% KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95% KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			

c: Datenquelle Tabelle 33 und S. 950 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
d: Datenquelle Tabelle 26 und S. 951 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
e: Datenquelle S. 58+. 947 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
f: Datenquelle Tabelle 27 und S. 949 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
g: Datenquelle Tabelle 28 und S. 950 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
h: Datenquelle Tabelle 31 und S. 949 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
i: Datenquelle Tabelle 34 und S. 951 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
j: Datenquelle Tabelle 32 und S. 947 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
k: Datenquelle Tabellen 17 und 18 aus CSR 01/2013, *SAP*, und zusätzliche Analysen. [79]
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.
#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-76: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Gesamtpopulation

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)		
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	HR [95% KI]
Hepatotoxizität	383 / 343,43	111,5 [100,6; 123,3]	776 / 424,54	182,8 [170,2; 196,1]	1,30 [1,03; 1,64]
Kardiale Dysfunktion	14 / 343,43	4,1 [2,2; 6,8]	8 / 424,54	1,9 [0,8; 3,7]	0,35 [0,12; 1,00]
Periphere Neuropathie	156 / 343,43	45,4 [38,6; 53,1]	252 / 424,54	59,4 [52,3; 67,2]	1,32 [1,01; 1,73]
Thrombozytopenie	31 / 343,43	9,0 [6,1; 12,8]	588 / 424,54	138,5 [127,5; 150,2]	11,11 [6,64; 18,60]
Blutungen	114 / 343,43	33,2 [27,4; 39,9]	339 / 424,54	79,9 [71,6; 88,8]	1,95 [1,49; 2,55]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0 / 343,43	0,0 [0,0; 1,1]	23 / 424,54	5,4 [3,4; 8,1]	n.e.
Pneumonitis	4 / 343,43	1,2 [0,3; 3,0]	11 / 424,54	2,6 [1,3; 4,6]	1,70 [0,51; 5,68]
Hypokaliämie	85 / 343,43	24,8 [19,8; 30,6]	95 / 424,54	22,4 [18,1; 27,4]	0,97 [0,65; 1,44]
Nierenerkrankungen	32 / 343,43	9,3 [6,4; 13,2]	29 / 424,54	6,8 [4,6; 9,8]	0,74 [0,43; 1,29]
Sehstörungen	11 / 343,43	3,2 [1,6; 5,7]	43 / 424,54	10,1 [7,3; 13,6]	3,02 [1,53; 5,93]
Diarrhö	1.219 / 343,43	355,0 [335,3; 375,5]	182 / 424,54	42,9 [36,9; 49,6]	0,15 [0,12; 0,19]
Nausea (Übelkeit)	412 / 343,43	120,0 [108,7; 132,1]	449 / 424,54	105,8 [96,2; 116,0]	0,88 [0,72; 1,06]
Fatigue	242 / 343,43	70,5 [61,9; 79,9]	335 / 424,54	78,9 [70,7; 87,8]	1,39 [1,11; 1,73]

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)		HR [95% KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
Hand-Fuß-Syndrom	871 / 343,43	253,6 [237,1; 271,0]	7 / 424,54	1,7 [0,7; 3,4]	0,01 [0,01; 0,03]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie TH3RESA (BO25734) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt Februar 2013 –
Gesamtpopulation

	Trastuzumab Emtansin
	Patienten mit Ereignis n / N (%)
Hepatotoxizität	73 / 403 (18,1 %)
Kardiale Dysfunktion	12 / 403 (3,0 %)
Periphere Neuropathie	75 / 403 (18,6 %)
Thrombozytopenie	62 / 403 (15,4 %)
Blutungen	83 / 403 (20,6 %)
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	13 / 403 (3,2 %)
Pneumonitis	2 / 403 (0,5 %)
Hypokaliämie	24 / 403 (6,0 %)
Nierenerkrankungen	17 / 403 (4,2 %)
Sehstörungen	19 / 403 (4,7 %)
Patienten mit UE ≥ 30 % (Nausea)	133 / 403 (33,0 %)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten. Datenquelle: Tabelle 18 und 21 [107] *SAP*	

Das Sicherheitsprofil von T-DM1 wird hinsichtlich des Endpunktes „ausgewählte unerwünschte Ereignisse“ durch die Ergebnisse der TH3RESA-Studie (BO25734) weitestgehend bestätigt. Im Vergleich zur EMILIA-Studie (BO21977) war die beobachtete Inzidenz für die ausgewählten Ereignisse niedriger.

Hepatotoxizität

Hepatotoxische Ereignisse traten unter Behandlung mit T-DM1 bei 159 der Patienten auf (32,4 %) und waren damit signifikant häufiger als unter einer Lap+Cap-Therapie (128 Patienten bzw. 26,2 %; RR = 1,24; 95 % KI [1,02; 1,51], p = 0,0335). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Die meisten Ereignisse waren Laborwertveränderungen und mild oder moderat; schwere UE ≥ NCI-CTCAE Grad 3 traten unter T-DM1 bei 9,2 % gegenüber 5,5 % der Patienten unter Lap+Cap auf.

Unter T-DM1-Therapie wurde am häufigsten eine Erhöhungen der Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST; 23,1 %) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT; 17,8 %) beobachtet. ALT und AST Erhöhungen Grad 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Insgesamt waren diese Laborwertveränderungen meist reversibel und vorübergehend, d.h. die Werte waren bei den meisten Patienten innerhalb von 30 Tagen wieder im Normalbereich oder zumindest auf NCI-CTCAE Grad 1 gebessert. Erhöhungen der Bilirubinwerte hingegen traten unter T-DM1 seltener als unter Lap+Cap auf (1,6 % vs. 9,0 %). In beiden Behandlungsarmen erfüllte kein Patient die Kriterien für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung entsprechend „Hy´s Law“ (AST/ALT > 3 × ULN und gleichzeitige Erhöhung des Serum-gesamtbilirubins auf > 2 × ULN, ohne anfängliche Zeichen einer Cholestase [keine erhöhte alkalische Phosphatase] und keine anderen Gründe, die den kombinierten Bilirubin- und Transaminasenanstieg erklären könnten; keine bestehende akute Lebererkrankung).

Bei zwei Patienten im T-DM1 Therapiearm wurde durch Leberbiopsien eine noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) diagnostiziert. Die NRH ist eine seltene Lebererkrankung, die durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen charakterisiert ist und zu einem nicht zirrhotischen Pfortader-hochdruck führen kann. Der Entstehungsmechanismus dieser Erkrankung ist bisher nicht geklärt. Ein kausaler Zusammenhang mit der T-DM1-Therapie konnte nicht etabliert werden.

Die durch die Therapie mit T-DM1 hervorgerufenen Leberwerterhöhungen sind durch Dosisanpassungen in der Regel gut behandelbar und reversibel. Zudem sind entsprechende Veränderungen durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar. Das Auftreten einer NRH unter der T-DM1-Therapie ist Teil des Risk-Management-Plans [130] und wird entsprechend in der Fachinformation unter Warnhinweisen beschrieben (Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Kadcyla). Auf das Nutzen-Risikoprofil von T-DM1 haben die hepato-toxischen UE in Anbetracht der Schwere und Prognose der Grunderkrankung eines meta-stasierten Mammakarzinoms keinen Einfluss.

Kardiale Dysfunktion

Das Auftreten von kardialen unerwünschten Ereignissen wurde unter der T-DM1-Therapie in der EMILIA (BO21977)-Studie intensiv untersucht, da kardiale Nebenwirkungen bereits unter der Therapie mit Trastuzumab Roche beschrieben sind. [25] Auch treten kardiale Nebenwirkungen häufig im Zusammenhang einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie auf. In

der EMILIA (BO21977)-Studie wiesen etwa 61 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen eine vorhergehende Anthrazyklin-Therapie auf. [131]

Unerwünschte Ereignisse in Form einer kardialen Dysfunktion waren in beiden Behandlungsarmen mit 1,0 % (5 Patienten) unter T-DM zu 2,5 % (12 Patienten) unter Lap+Cap vergleichbar selten (RR = 0,42; KI [0,15, 1,17]; p = 0,096). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Unter T-DM1 wurde bei allen 5 Patienten ausschließlich ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet, wovon einer NCI-CTCAE Grad 3 war und zum Behandlungsabbruch führte (die restlichen Fälle waren Grad 1 oder 2). Bei Lap+Cap entwickelten 11 Patienten eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (zwei Grad 3) und ein Patient ein Lungenödem (Grad 3).

Die Inzidenz kardialer Dysfunktionen, die bisher in klinischen Studien unter Therapie mit T-DM1 beobachtet wurden, ist vergleichbar mit der unter Trastuzumab Roche. Im Vergleich zu Lap+Cap zeigte sich kein Nachteil der Therapie mit T-DM1 bezüglich kardialer Ereignisse. Die möglichen Risikofaktoren für eine Herzschädigung (u.a. Alter über 50 Jahre, LVEF < 55 %, Bluthochdruckmedikation, BMI > 25 kg / m^2) sind aus der Therapie mit Trastuzumab bekannt und es wurden keine zusätzlichen oder neuen Risikofaktoren beobachtet.

Die Inzidenz kardialer unerwünschter Ereignisse war in beiden Therapiearmen der EMILIA-Studie gleich niedrig. NCI-CTCAE Grad 4 oder 5 UE wurden nicht berichtet. Die kardiale Dysfunktion ist ein identifiziertes Risiko einer Therapie mit T-DM1 und unterscheidet sich nicht zur Therapie mit Trastuzumab. Es bestehen daher langjährige klinische Erfahrungen mit der unter der Therapie auftretenden kardialen Dysfunktion. Veränderungen der LVEF sind meist asymptomatisch, weshalb ein regelmäßiges Monitoring empfohlen wird. Therapie-unterbrechungen / -anpassungen sollten wenn nötig gemäß den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation durchgeführt werden.

Periphere Neuropathie

Das Auftreten peripherer Neuropathien wurde gesondert ausgewertet, da bei DM1 als Bestandteil von Trastuzumab Emtansin ein neurotoxisches Potential bekannt ist. [78] Zudem sind periphere Neuropathien auch ein identifiziertes Risiko bei der Behandlung mit Trastuzumab Roche. [25] Periphere Neuropathien wurden im T-DM1 Therapiearm (127 Patienten oder 25,9 %) signifikant häufiger beobachtet als im Lap+Cap Therapiearm (92 Patienten oder 18,9 %). Das Relative Risiko für diesen Vergleich liegt bei 1,375 (95 % KI [1,08; 1,74]; p = 0,0086). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Am häufigsten waren periphere Neuropathien NCI-CTCAE Grad 1 (17,3 % vs. 12,7%) und Grad 2 (jeweils 5,7 %). Schwere Neuropathien (≥ Grad 3) traten unter T-DM1 bei 13 Patienten (2,7 %) im Vergleich zu 2 Patienten (0,4 %) unter Lap+Cap auf.

Die Mehrheit der beobachteten peripheren Neuropathien unter Therapie mit T-DM1 war leicht, sensorisch und reversibel. In seltenen Fällen entwickelten die Patienten schwere Neuropathien (Grad 3 oder 4) – entsprechend der Fachinformation sollte die Therapie mit T-DM1 in solchen Fällen vorübergehend unterbrochen werden bis eine Besserung ≤ Grad 2 eintritt. Um entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, sollten die Patienten kontinuierlich auf klinische Zeichen / Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Periphere Neuropathien sind ein identifiziertes Risiko der T-DM1 Therapie und traten häufiger im T-DM1 Therapiearm auf. Sie lassen sich durch das neurotoxische Potential von DM1 erklären. Während der T-DM1 Therapie können periphere Neuropathien durch eine kontinuierliche Überwachung frühzeitig durch den Behandler diagnostiziert werden. Die seltenen NCI-CTCAE Grad 3 und 4 peripheren Neuropathien bessern sich in der Regel durch eine Therapieunterbrechung. Insgesamt beeinflussten die peripheren Neuropathien die Therapie mit T-DM1 nicht. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten Mammakarzinoms haben die peripheren Neuropathien auf das sehr günstige Nutzen-Risiko Profil von T-DM1 keinen Einfluss.

Thrombozytopenie und Blutungen

Die Inzidenz der Thrombozytopenie lag im T-DM1 Therapiearm bei 31,6 % vs. 3,3 % unter Lap+Cap-Therapie (RR = 9,65; 95% KI [5,86; 15,89], p < 0,0001). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Der größte Abfall der Thrombozytenanzahl wurde nach der ersten Infusion beobachtet, mit einem Nadir am 8. Tag nach der Infusion. [132] Die Mehrheit der Thrombozytopenien (85,1 %) in der EMILIA (BO21977)-Studie war leicht oder moderat. Thrombozytopenien NCI-CTCAE ≥ Grad 3 wurden bei 14,9 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,4 % unter Lap+Cap beobachtet. Diese Thrombozytopenien NCI-CTCAE ≥ Grad 3 waren reversibel und klinisch sehr gut auch ohne Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen beherrschbar. Das Risiko für das Auftreten einer Thrombozytopenie unter Therapie mit T-DM1 war bei asiatischen Patienten höher (siehe Subgruppenanalyse im Abschnitt 4.3.1.3.2.4.8).

Blutungen traten unter der Therapie mit T-DM1 mit 33,3 % vs. 16,6 % der Patienten unter einer Therapie mit Lap+Cap auf (RR = 2,00; 95% KI [1,58; 2,54], p < 0,0001). Dieser statistisch signifikante Unterschied wurde durch die zeitadjustierten Auswertung (79,9 Ereignisse/100 PJ; 95 % KI [71,6; 88,8] vs. 33,2 Ereignisse/100 PJ; 95 % KI [27,4; 39,9]) bestätigt. Am häufigsten wurden Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien beobachtet. Diese waren meist leicht oder moderat (NCI-CTCAE Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (NCI-CTCAE ≥ Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (2 % unter T-DM1 vs. 0,8 % Lap+Cap), wovon eine Blutung unter T-DM1-Therapie von NCI-CTCAE Grad 4 war.

Die Thrombozytopenien sind ein identifiziertes Risiko einer T-DM1 Therapie (EU-RMP 3.1). Die im Vergleich zur Lap+Cap Therapie unter einer Behandlung mit T-DM1 gehäuft auftretenden Thrombozytopenien sind klinisch in der Regel gut beherrschbar und meist rever-

sibel. Zudem sind entsprechende Veränderungen durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar. Bei den seltenen NCI-CTCAE ≥ Grad 3 Ereignissen musste ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Klinisch zeigten sich im T-DM1 Therapiearm gehäuft Blutungen, welche jedoch meist NCI-CTCAE Grad 1 oder 2 waren und keine Behandlung erforderten.

Infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (charakteristischer Weise mit Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber, Blutdruckabfall, Atemnot oder Herzrasen einhergehend) traten bei T-DM1 selten auf (4,3 %; 5,4 Ereignisse/100 PJ), waren immer leicht oder moderat (NCI-CTCAE Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Diese geringe Anzahl an Ereignissen war insofern nicht unerwartet, da alle eingeschlossenen Patienten eine vorausgehende Therapie mit Trastuzumab Roche tolerierten bzw. Patienten mit vorausgehenden schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen nach Trastuzumabgabe von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Durch eine engmaschige Beobachtung während und nach der Infusion (entsprechend der Fachinformation Abschnitt 4.2) können infusionsbedingte Symptome frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zudem wird empfohlen, bei Auftreten infusionsbedingter Symptome die Infusionsrate von T-DM1 zu verlangsamen oder die Infusion zu unterbrechen.

Da die Inzidenzen für Überempfindlichkeitsreaktionen und Infusionsreaktionen unter einer Therapie mit T-DM1 niedrig und therapierbar waren, haben sie keinen Einfluss auf das Nutzen-Risiko Profil von T-DM1.

Pneumonitis

Die Inzidenz einer Pneumonitis (entzündliche Veränderung der Lunge) lag unter Therapie mit T-DM1 bei 1,6 % vs. 0,8 % der Patienten unter Lap+Cap (RR = 1,99; 95% KI [0,60; 6,57], p = 0,2579). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Unter T-DM1 entwickelte ein Patient ein akutes progressives Lungenversagen (ARDS) in Folge einer post-operativen Pneumonie nach Hüftoperation (NCI-CTCAE Grad 4). Unter Lap+Cap trat bei zwei Patienten ein ARDS auf, davon eines mit tödlichem Ausgang (Grad 4 und 5). Alle anderen Ereignisse waren NCI-CTCAE Grad 1 oder 2.

Die Pneumonitis ist eine gefährliche und gefürchtete Komplikation einer onkologischen Therapie. Es wird empfohlen, Trastuzumab Emtansin bei Patienten, bei denen die Diagnose interstitielle Lungenerkrankung (ILD) oder Pneumonitis gestellt wird, dauerhaft abzusetzen. [2] In der EMILIA (BO21977)-Studie waren die Inzidenzen sehr niedrig und in beiden Therapiearmen statistisch nicht unterschiedlich. Daher hat sie auf das komparative Nutzen-Risiko Profil beider Therapiearme keinen Einfluss.

Hypokaliämie

Die Inzidenzen der Hypokaliämie waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: 10,2 % unter T-DM1 vs. 9,8 % unter Lap+Cap (RR = 1,04; 95% KI [0,71; 1,51]; p = 0,8480). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Im T-DM1–Therapiearm traten bei 2,7 % der Patienten eine schwere Hypokaliämie (NCI-CTCAE ≥ Grad 3) auf, im Lap+Cap-Therapiearm waren es 4,7 %.

Der Abfall der Kaliumkonzentration war meistens leicht oder moderat, reversibel und ohne bleibende Folgen. Bei keinem Patienten traten Herzrhythmusstörungen aufgrund der Veränderung des Kaliumspiegels auf.

Hypokaliämien im Zusammenhang mit einer onkologischen Therapie lassen sich in der Regel wie auch in der EMILIA (BO21977)-Studie klinisch sehr gut beherrschen, sind durch Laborkontrollen frühzeitig erkennbar und traten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf.

Nierenerkrankungen

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Nierenerkrankung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: 4,7 % unter T-DM1-Therapie vs. 5,7 % unter Behandlung mit Lap+Cap (RR = 0,82; 95% KI [0,48; 1,40]; p = 0,4637). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Unter T-DM1 entwickelte jeweils ein Patient ein Nierenversagen bzw. eine Nierenfunktionsstörung (NCI-CTCAE Grad 3), wobei kein Zusammenhang zwischen dem Nierenversagen und T-DM1 hergestellt werden konnte. Unter Lap+Cap traten ebenfalls zwei schwere Ereignisse (Grad 3) auf (Nierenversagen und Harnwegsobstruktion). Alle anderen Ereignisse waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Die Mehrheit der Patienten hatte zu Beginn der Behandlung normale Kreatinin-Ausgangswerte ohne Veränderung im Verlauf der Behandlung (94,5 % bei T-DM1 vs. 91,8 % bei Lap+Cap).

Nierenfunktionsstörungen sind ernste Komplikationen einer onkologischen Therapie. In der EMILIA -Studie (BO21977) trat diese Kategorie von UE etwa bei 5% der Patienten in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig auf. Schwere Nierenfunktionsstörungen waren selten. In der medizinischen Gesamtbetrachtung hatten Nierenfunktionsstörungen keinen Einfluss auf das komparative Nutzen-Risiko Profil von T-DM1.

Sehstörungen

Die Inzidenz einer Sehstörung lag unter T-DM1-Therapie bei 7,3 % vs. 2,3 % unter Behandlung mit Lap+Cap (RR = 3,26; 95 % KI [1,68; 6,33]; p = 0,0005). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Davon fielen bei T-DM1 über die Hälfte (4,5 %) unter die Kategorie „unscharfes Sehen."

Sehstörungen traten unter T-DM häufiger als unter Lap+Cap auf und sind sicherlich für die Patienten unangenehm. Schwere Ereignisse (NCI-CTCAE ≥ Grad 3) wurden nicht beobachtet. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

Diarrhö

Mit einer Inzidenz von 24,9 % wurde bei Patienten unter einer Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 79,9 % der Patienten unter Therapie mit Lap+Cap (RR = 0,31; 95 % KI [0,27; 0,37]; p < 0,0001) dokumentiert. Dieser deutliche Vorteil einer Behandlung mit T-DM1 wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Schwere Ereignisse NCI-CTCAE Grad 3 traten unter Lap+Cap Therapie bei 20,3 % der Patienten auf – im Vergleich zu 1,8 % unter T-DM1. Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben der Fachinformationen von Lapatinib und Capecitabin, welche eine Diarrhö als sehr häufige (≥ 10 %) Nebenwirkung dieser beiden Arzneimittel beschreibt. [24;36]

Eine Diarrhö ist ein besonders patientenrelevantes und unangenehmes unerwünschtes Ereignis vieler onkologischer Therapien. In der komparativen Nutzen-Risiko Analyse beider Studienarme der EMILA-Studie (BO21977) zeigen die Ergebnisse für den Sicherheitsendpunkt Diarrhö einen deutlichen Vorteil des T-DM1 Studienarms. Dieser Vorteil wurde durch die patientenberichtete Darstellung der Schwere und Beeinträchtigung durch die Diarrhö bestätigt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3)

Nausea

Nausea (Übelkeit) trat als weiteres häufiges gastrointestinales UE mit einer Inzidenz von 40,0 % bei Patienten unter einer Therapie mit T-DM1 vs. einer Inzidenz von 45,3 % unter Lap+Cap auf (RR = 0,88; 95 % KI [0,76; 1,02]; p = 0,0953). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Nausea wurde meist als leicht oder moderat beschrieben; Ereignisse von NCI-CTCAE Grad 3 traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (0,8 % unter T-DM1 vs. 2,3 % unter Lap+Cap); NCI-CTCAE Grad 4 wurde nicht dokumentiert.

Nausea im Rahmen einer onkologischen Therapie hat heute wegen der guten symptomatischen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten in der Regel keinen Einfluss auf die Fortführung der Therapie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap.

Fatigue

Die Inzidenz einer **Fatigue** war mit 36,5 % unter einer Therapie mit T-DM1 gegenüber 28,3 % unter einer Therapie mit Lap+Cap statistisch signifikant höher (RR = 1,29; 95 % KI [1,08; 1,55]; p = 0,0062). Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Eine Fatigue von NCI-CTCAE Grad 3 trat

in beiden Behandlungsarmen selten auf (2,2 % unter T-DM1 vs. 3,3 % unter Lap+Cap); NCI-CTCAE Grad 4 trat in der EMILA (BO21977)-Studie nicht auf.

Fatigue ist ein leider meist nicht zu vermeidendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer onkologischen Therapie, welches häufig im Zusammenhang mit der Grunderkrankung steht. Die Inzidenz der Fatigue war im T-DM1 Therapiearm höher, in der zeitadjustierten Auswertung war sie etwa gleich häufig. Da nur wenige NCI-CTCAE Grad 3 Fatigue UE dokumentiert wurden, hatte dieser Sicherheitsendpunkt keinen Einfluss auf die Fortführung der Therapie mit T-DM1.

Hand-Fuß-Syndrom

Neben der Diarrhö wird das **Hand-Fuß-Syndrom** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, PPE) als sehr häufige und dosislimitierende Nebenwirkung unter der Therapie mit Lap+Cap beschrieben. [24;36] Die Inzidenz in der vorliegenden Studie betrug im Lap+Cap Behandlungsarm 59,0 % und war damit statistisch signifikant höher im Vergleich zu 1,4 % unter T-DM1 (RR = 0,02; 95 % KI [0,01; 0,05] $p < 0,0001$). Dieser deutliche Vorteil einer Behandlung mit T-DM1 wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Das Hand-Fuß-Syndrom war meist leicht oder moderat ausgeprägt. Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 17,4 % der Patienten auf – unter der Therapie mit T-DM1 wurden keine berichtet.

Das Hand-Fuß-Syndrom ist eine mit schmerzhafter Schwellung und Rötung einhergehende erythematöse Hautveränderung an den Handflächen und Fußsohlen. Das Ausmaß variiert von einer schmerzlosen Schwellung (Grad 1), bis hin zu stark schmerzenden Blasen und Hautablösungen mit entsprechenden Funktionseinschränkungen (Grad 3) mit Therapieunterbrechung und/oder –abbruch. In der komparativen Nutzen-Risiko Analyse beider Studienarme der EMILA -Studie (BO21977) zeigen die Ergebnisse für den patientenrelevanten Sicherheitsendpunkt Hand-Fuß-Syndrom einen deutlichen Vorteil der T-DM1 Therapie im Vergleich zu Lap+Cap.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT - Gesamtpopulation

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin zu erhalten. Unter 4.2.5.5 findet sich eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Subgruppen und Trennpunkte.

Für die Diarrhö-Bewertungsskala waren bereits auf Ebene der Gesamtpopulation einige post-hoc Analysen notwendig. Aufgrund dessen wurde auf darauf aufsetzende Subgruppenanalysen verzichtet.

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

Die folgenden Parameter, darunter die Stratifikationsfaktoren „Region“, „Anzahl vorangeganger Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC“ und „Art der Erkrankung nach Arzteinschätzung“, waren im Protokoll für die beiden ko-primären Endpunkte „PFS bewertet durch IRC“ und das „Gesamtüberleben“ präspezifiziert und wurden auch für die post hoc Analysen aller übrigen Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte angewandt:

- Rasse: kaukasisch, asiatisch, weitere
- Altersgruppe: <65, ≥65
- Altersgruppe[a]: <65; 65-74; ≥75
- Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere

- ECOG Performance Status: 0; 1
- Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC od. mBC (0-1, > 1)
- Vorherige systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC (Ja/Nein)
- Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC (Ja/Nein)
- Vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen (Ja/Nein)
- Art der Erkrankung[a]: Viszeral[b], nicht-viszeral

[a] Post-hoc Auswertung
[b] Viszeral: Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung)

Aufgrund der detaillierten Darstellung der Teilpopulationen 1 und 2 (mit und ohne Anthrazyklinvorbehandlung) wird für die Gesamtpopulation die Subgruppe „Vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen„ nicht weiter dargestellt.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA weitere Subgruppenauswertungen vorgeschlagen:

- Hormonrezeptorstatus: PR+ und/oder ER+; PR- und ER-

Zusätzlich wurden für das vorliegende Dossier zu allen übrigen Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten und auch bei den Teilpopulationen 1+2 post hoc Analysen für alle oben genannten Subgruppenmerkmale durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Hinweise für eine Effektmodifikation vorliegen.

Bei der Auswertung zur Sicherheit von Trastuzumab Emtansin wurden für alle Sicherheitsendpunkte post hoc folgende Standardsubgruppen ausgewertet:

- Altersgruppe: <65, ≥ 65
- Altersgruppe: < 65; 65-74; ≥ 75
- Rasse: Asiatische, kaukasisch; weitere; unbekannt
- Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere
- Art der Erkrankung. Viszeral[a], nicht-viszeral

[a] Viszeral: Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss (Nach unabhängiger Beurteilung)

Fokussierung der Subgruppe

In den AMNOG-Dossiers sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle wichtigen klinischen Endpunkte dargestellt werden. Diese Forderung hat Implikationen und hängt auch mit der Planung der Studie zusammen.

In einem ersten Schritt soll die Selektion jener Subgruppen beschrieben werden, die eine potentiell medizinisch aussagekräftige Interpretation auch der Interaktionstests zulassen.

In einem zweiten Schritt erfolgt die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene durchgeführt werden.

1. Schritt:

Die Selektion der Subgruppen, die eine potenziell medizinisch aussagekräftige Interpretation erlauben erfolgt ex negativo, d.h. es werden Subgruppen ‚de-selektiert', die genau dies nicht ermöglichen.

- **Biologische Rationale möglicher Subgruppenunterschiede ist in einem anderen Faktor begründet, der als Subgruppe dargestellt wird (Confounding)**
  - **Geographische Region**: Es kann angenommen werden, dass sich die Behandlungsstandards in Westeuropa nicht grundlegend von denen in den USA unterscheiden. Für die Region gibt es somit keine plausible medizinische Rationale, es ist demgegenüber plausibel anzunehmen, dass es einen inhaltlich engen Zusammenhang zwischen Region und Rasse gibt, da die Einteilung der Regionen weitgehend einer Rassenunterscheidung von Kaukasiern vs. Asiaten entspricht. Es wird deshalb im Folgenden bei der Interpretation der Interaktionsterme auf die Interpretation ‚Rasse' abgestellt und Region nicht in die eigentliche Bewertung mit einbezogen.
  - **Ad hoc Beurteilung der Krankheitsart durch den Prüfarzt**: Diese scheidet aufgrund der mangelnden Konsistenz der Beurteilung der Prüfärzte aus. Die Krankheitsschwere muss deshalb aus inhaltlichen Gründen über eine post-hoc definierte Subgruppe ‚viszeral / non-viszeral' beurteilt werden. Für die Subgruppenanalysen im Dossier wurde die ursprüngliche, teilweise inkorrekte Zuordnung der Patienten in die Subgruppen viszeral und nicht-viszeral nach klinischer Einschätzung durch die Prüfärzte revidiert. Die Reklassifikation erfolgte auf Basis der unabhängigen Bewertung der Ausdehnung der Tumorerkrankung zur Baseline durch die unabhängigen Reviewer unter Anwendung der Definition für viszerale Erkrankung als Lungen- und / oder Leberbeteiligung sowie Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites. Ein Stratifizierungsfaktor in der EMILIA-Studie war das Vorliegen einer viszeralen oder nicht-viszeralen Erkrankung.

    Die Prüfärzte mussten bei Randomisation im Rahmen der Therapiezuordnung durch das automatisierte interaktive sogenante Voice Response System (IVRS) nach ihrer Einschätzung eine Klassifizierung bezüglich viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung vornehmen. Auf dieser Einteilung basierte die ursprüngliche Subgruppenanalyse bezüglich viszeraler / nicht-viszeraler Erkrankung. Nach Entblindung der Studie fiel bei einigen Patienten auf, dass entgegen der Angaben des Prüfarztes statt einer viszeralen tatsächlich eine nicht-viszerale Erkrankung vorlag oder umgekehrt.

Im Rahmen des Independent Review wurde von den unabhängigen Experten verblindet auf Basis der voliegenden Bildgebung eine Beurteilung der Tumor bzw. Metastasenlokalisationen bei Baseline vorgenommen. Diese unabhängige Bewertung war Grundlage für eine Reklassifikation der Patienten bezüglich des Merkmals viszerale / nicht-viszerale Metastasierung. In der Literatur gibt es unterschiedliche Definitionen für die viszerale Erkrankung bei Brustkrebs. [92;93] Die Reklassifikation für das Merkmal viszerale Erkrankung erfolgte analog dem Verständnis von viszeral als Vorliegen von Metastasen in inneren Organen des Abdomens oder des Thoraxraums. Hirnmetastasen wurden nicht als viszerale Metastasen eingestuft, wobei nur Patienten mit unsymptomatischen und mindestens 60 Tage vor Randomisation behandelten zerebralen Metastasen überhaupt in der EMILIA-Studie randomisiert werden konnten. Patienten, die ausschließlich zerebrale Läsionen hatten, konnten nicht in die EMILIA-Studie aufgenommen werden. Die für die Subgruppenanalysen im Dossier angewandte Definition für eine viszerale Erkrankung umfasst Lungen- und Leberbeteiligung sowie das Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites. Auch wenn Pleuraergüsse und Aszites nicht-maligner Genese sein können, wurden sie nach dieser konservativen Definition grundsätzlich als maligne Manifestationen der Grunderkrankung gewertet.

Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen bezüglich des Parameters Art der Erkrankung unterscheiden sich von den Ergebnissen der Subgruppenanalysen auf Basis der ursprünglichen, teilweise inkorrekten, nach Einschätzung der Prüfärzte vorgenommenen Zuordnung der Patienten in die Subgruppen viszerale und nicht-viszerale Erkrankung. Die EMA hielt auf Basis dieser Ergebnisse keine gesonderte Betrachtung der Gruppen in der SmPC für notwendig. [94]

- **Umfang der verfügbaren bzw. zusätzlichen Information (z.B. Events) ist für mindestens eine Kategorie der Subgruppe nicht gegeben**
  - **Klassifiziertes Patientenalter**: Das Alter der Patientinnen wird über zwei unterschiedliche Klassifikationen dargestellt (< 65, 65-74, ≥ 75 bzw. < 65, ≥ 65). Im Folgenden wird lediglich die Interpretation der Klassifikation weiter berücksichtigt, die in jeder Kategorie eine ausreichende Anzahl von Patienten und eine ausreichende Anzahl von Events hat. Letzteres insbesondere deshalb, weil die Primärvariable, wie auch einige Sekundärvariablen, ereignisgetriebene Endpunkte sind.

    Die Kategorie Alter ≥ 75 Jahre liefert aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse (Bsp OS) keine belastbaren Ergebnisse (s. Tabelle 4-81). In dieser Kategorie wird aufgrund der niedrigen Patientenzahl auch bei 100 % Ereignisrate keine belastbaren Ergebnisse erbringbar sein (in der Komparator Gruppe traten 4 OS Ereignisse bei insgesamt 14 Patienten auf und in der T-DM1 Gruppe bei 11 Patienten 6 OS Ereignisse zum 2. Datenschnitt).

Die altersabhängige Betrachtung fokussiert damit auf die präspezifizierte Klassifikation, diezwei Altersklassen (<65, ≥ 65) unterscheidet. Die post-hoc definierte Altersklassenunterscheidung in drei Klassen wird aus o.g. Gründen nicht berücksichtigt.

Schritt 2

Im Zuge des Designs der Studie gibt es einige wesentliche statistische Aspekte, die Rückwirkung auf die Interaktionstests haben.

Beurteilung von Subgruppen-Ergebnissen: Vorgehen anhand medizinischer-methodischer Aspekte

Die Beurteilung von Subgruppenergebnisse basiert nicht einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität. Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen ist aus Roche Sicht komplex und basiert auf folgendem Gedankengang:

- Studienebene
  - Definition (post-hoc vs. a priori), Gold-Standard-Kriterien berücksichtigt Ja/Nein
  - Multiplizität (s. Abschnitt Multiplizität)
- Endpunktebene
  - Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
  - Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden)
  - Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

A) Betrachtung studienbezogen bzw. über alle Endpunkte hinweg:

- **Definition (post-hoc vs. a priori), Gold-Standard-Kriterien berücksichtigt**

  Post-hoc gebildete Subgruppen haben keinen Beweischarakter. Deren Ergebnisse basieren auf keiner methodisch korrekten Prüfung der entsprechenden Hypothesen. [1] U.a. aus folgenden (lediglich auf die post-hoc Definition) bezogenen Gründen:

  - Nichtbeachtung des Selektionsbias. Dessen Einfluss ist umso größer, je kleiner die Subgruppen sind.
  - Subgruppen werden bei nicht statistisch signifikanten Unterschieden von prognostischen Faktoren als vergleichbar angenommen.

- Die Schätzgenauigkeit in den Subgruppen ist aufgrund der geringen Fallzahl meist geringer. Damit sind auch die Schätzungen nicht sehr belastbar und die Ergebnisse können in einem sehr breiten Rahmen variieren.

Den Goldstandard für Subgruppenanalysen stellen Auswertungen bezüglich a priori gebildeter Subgruppen dar, wobei eine anhand der Subgruppen stratifizierte Randomisierung und eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode (Homogenitätstest, Interaktionstest) vorgenommen bzw. angewandt werden. Dieser Goldstandard ist in der EMILIA-Studie ausschließlich für drei Subgruppen erfüllt:

- Geographische Region (USA, WEU, Asien, andere)
- Anzahl vorheriger Chemotherapien (0-1, >1)
- Ad hoc Beurteilung der Krankheitsart durch den Prüfarzt (ad hoc - viszeral, ad hoc - nicht-viszeral)

Wie bereits oben erwähnt sind zwei dieser drei Subgruppen aus inhaltlichen Gründen nicht sinnvoll interpretierbar. Hier ist ein Ausweichen auf andere prädefinierte oder gar post-hoc definierte Subgruppen unumgänglich. Die Definition der Subgruppen in der EMILIA-Studie fokussiert insbesondere auf die Wirksamkeitsendpunkte, für die Sicherheitsendpunkte wird aufgrund dessen in diesem Dossier auf die Kategorien des SGB V zurückgegriffen.

Verschiedene Subgruppen haben eine unterschiedliche Bedeutung für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte und für die Bedeutung bei der Prüfung der Interaktion im Dossier (Tabelle 4-78)

Tabelle 4-78: Übersicht Subgruppenspezifikation und Verwendung im Dossier

	Prä-spezifiziert			**Post-hoc**		**Verwendung für Prüfung der Interaktion**
	Wirksamkeit	Sicherheit	Strati.	Wirksamkeit	Sicherheit	
Geographische Region	✓	✓	✓			
Art der Erkrankung durch Prüfarzt	✓	✓	✓			
Anzahl vorheriger Chemotherapien gegen LABC od. mBC	✓	- §	✓			✓
Rasse (Weiß, Asiatisch, Andere)	✓	✓ &				✓
Alter (<65, >=65)	✓	✓ &				✓
Vorherige Behandlung mit Anthracyklinen	✓					✓
Vorherige systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC	✓					✓
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC	✓					✓
ECOG Performance Status: 0; 1	✓					✓
PR/ER-Status PR+ und/oder ER+; PR- und ER-				✓ %		✓
Alter (<65, 65-74, >=75)				✓		
Viszeral/nicht-viszeral Neudefinition				✓	✓	✓

§: Die SGB V-Kategorie Krankheitsschwere wurde über die Neudefinition der Subgruppe ‚Viszeral/Nicht-viszeral' abgebildet
&: Verwendung, da SGB V Kritierium
%: Vorschlag seitens des G-BA

· **Multiplizität / Typ I Fehlerinflation**

Keiner der Interaktionstests war präspezifiziert oder von einer der Zulassungsbehörden gefordert, u.a. auch deshalb, weil über die Sinnhaftigkeit trefflich diskutiert werden kann (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests, die allesamt posthoc durchgeführt wurden, läßt sich je Subgruppentyp wie folgt darstellen (Tabelle 4-79).

Damit verbleiben für die weitere Betrachtung die folgenden Subgruppen (s.Tabelle 4-78)

- Eine prädefinierte Subgruppe, die auch bei der Stratifikation berücksichtigt wurde (‚Anzahl vorheriger Chemotherapien'). Die beiden anderen, ‚Geographische Region' und ‚Krankheitsschwere nach Arzt Einschätzung', scheiden aus inhaltlichen Gründen (s.o.) aus.
- Sechts Subgruppen sind prädefiniert aber nicht stratifiziert randomisiert.
- Darüber hinaus gibt es noch eine vom G-BA post-hoc definierte Subgruppe und 2 post-hoc defnierte Subgruppen.

Tabelle 4-79: Anzahl der post-hoc durchgeführten Interaktionstests

Kategorie	Anz. Variablen	Prädefinierte SG inkl. Strat	Prädefinierte SG exkl. Strat	Post-hoc G-BA	Post-hoc
Efficacy	5	1	6	1	2
Safety	7	1	2		2

Damit ergeben sich 90 medizinisch relevante und von den Fallzahlen her belastbare Einzeltests. Bei einer Betrachtung der Teilpopulationen nach Anthrazyklinvorbehandlung, die Roche aufgrund fehlender Effektmodifikation nicht für zielführend hält, würde sich die Anzahl der Einzeltests verdoppeln. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau, sondern gemäß:

$\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit $\alpha = 0{,}05$ (zweiseitig) und k=Anzahl der Vergleiche

einem Niveau von 99 %, das heißt, die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung beträgt 99 %. Wird nicht adjustiert, ergeben sich etwa 5 (genau 4.5) falsch-positive Testergebnisse.

Nach der post-hoc Durchführung der Interaktionstests weisen im vorliegenden Dossier folgende abgestuften p-Werte für den Signifikanztest auf Ebene der Gesamtpopulation auf.

Tabelle 4-80: Interaktionstests: Zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus

Interaktionstest p<0.05 (5 zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)			
PFS (IRC)	Alter	p = 0,0278	
UE ≥ Grad 3	Rasse	p = 0.0049	
UE Grad 3	Rasse	p = 0,0123	
	Alter	p = 0,0177	
UE Grad 4	Alter	p = 0.0067	
UE Grad 5	Rasse	p = 0.0419	
	Art der Erkrankung (neue Definition)	p = 0.0480	
Patienten mit UE	Art der Erkrankung (neue Definition)	p = 0.0182	
0.05 ≤ p < 0.1 (4 zusätzlich zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)			
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	Vorbehandlung Trastuzumab LABC/mBC	p=0,0731	
0.1 ≤ p < 0.2 (9 zusätzlich zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau)			
OS	Alter	p = 0,1631	
	Anzahl Vorbehandlung Chemo LABC/mBC	p = 0,1280	
PFS (IRC)	Vorbehandlung Krebstherapie LABC/mBC	p = 0,1824	
	ER/PR-Status	p = 0,1133	
ORR	Vorbehandlung Krebstherapie LABC/mBC	p = 0,1267	
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	Vorbehandlung Anthrazykline	p = 0,1728	
	ER/PR-Status	p = 0,1931	
	Alter	P = 0.1195	
Behandlungsabbruch wg UE	Rasse	p = 0,1667	
	Alter	p = 0,1557	

In den inhaltlichen Kategorien des IQWiG (Beleg“ für eine Interaktion bei p-Wert von ≤ 0,05; „Hinweis“ bei p-Wert ≤ 0,2) ergeben sich in etwa die zufällig erwartbare Anzahl von positiven Interaktionstests. Aufgrund der guten Verträglichkeit der Anzahl der positiven Interaktionstests mit der Zufallshypothese auf Studienebene, müssen weitere Aspekte auf Ebene der Einzelvariablen gegeben sein, um von bedeutsamen Interaktionen zu sprechen. Dann und nur dann kann die Kategorisierung seitens des IQWiG mit immer noch gebührender Vorsicht überhaupt zum Einsatz kommen.

B) Betrachtung auf Endpunktebene

· **Konsistenz/Häufigkeit**

Es treten zwei Subgruppen häufiger auf: ‚Rasse' und ‚Alter'. Im Hinblick auf die Konsistenz der positiven Interaktionstests über die Endpunkte hinweg kann für diese bei einem Auftreten von > 4 positive Interaktionstests (Hinweis-Niveau) nicht ausgeschlossen werden, dass diese Subgruppen von Relevanz für die Interpretation der Studienergebnisse sind.

· **Umfang verfügbarer Information**

In keiner der beiden Subgruppen gibt es einzelne Kategorien, die so selten sind, dass sie eine Interpretation nicht ermöglichen. Für die Kategorie ‚Andere' in der Subgruppe ‚Rasse' ist dies zwar teilweise gegeben, hier ist aber entscheidend, dass die Ergebnisse dieser Kategorie in den wenigsten Fällen das Resultat für den Interaktionstest ‚treiben'.

Die beiden aus obigen Überlegungen verbleibenden

- Umfang der verfügbaren Information (z.B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
- Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden)

· **Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten**

§ Rasse

Mit Blick auf die Subgruppe ‚Rasse' ergibt sich für die Sicherheitsendpunkte eine in der Tendenz etwas günstigere Situation für die Kaukasier gegenüber den Asiaten.

Unterschiedliche Ergebnisse für die Region Asien bzw. für asiatische Patienten sind aufgrund biologischer Unterschiede z.B. bei der Verstoffwechslung von Medikamenten vorstellbar. Für viele Medikamente, auch für einige Onkologika wurden Unterscheide in der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt. [133] So wurde für Docetaxel eine höhere Rate febriler Neutropenien bei asiatischen gegenüber kaukasischen Patienten berichtet. Die Docetaxel-Clearance ist 40% geringer und die Medikamentenexposition etwa 25% geringer bei asiatiaschen gegenüber kaukasischen Patienten. [134] Auch für die Therapie mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel gibt es Hinweise für eine höhere Rate unerwünschter Nebenwirkungen bei asiatischen Patienten. [135] Asiatische Patienten zeigen unter dem Tyrosinkinasehemmer Gefitinib ein höheres Ansprechen und ein längeres Gesamtüberleben als kaukasische. Bestimmte Mutationen der Tyrosinkinasedomäne des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, die prädiktiv für das Ansprechen auf Gefitinib sind, sind bei asiatischen Patienten häufiger vorhanden als bei kaukasischen. [133;136] Beschrieben wurden unterschiedliche Ausprägungen für Asiaten und Kaukasier bezüglich wichtiger für den Metabolismus notwendiger Enzyme und der

Polymorphismen der für sie kodierenden Gene. [137;138] Daraus könnten sich unterschiedliche Ergebnisse für asiatische Patienten begründen.

§ Alter

Es gibt keine belastbare biologische Rationale dafür, dass die Intervention mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie keinen oder einen negativen Effekt haben könnte. Insgesamt ist die Evidenz zur Wirksamkeit von onkologischen Therapien bei älteren Brustkrebspatienten gering. [139] Dies gilt auch für die Datenlage zur Wirksamkeit von Anti-HER2-Therapien. Analysen großer randomisierter Studien liefern jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Anti-HER2-Therapie bei älteren Patienten keine Wirkung oder gar einen negativen Einfluss auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben zeigt. [140-143] Daten einer nicht-interventionellen Studie bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom unterstützen das. Eine Trastuzumab-Erstlinientherapie war über alle Altersgruppen mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens assoziiert. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens fand sich für Patienten ≥65 Jahre ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Trastuzumab im Vergleich zu einer nicht zielgerichteten Therapie (medianes OS 31.2 vs. 28.5 Monate) und eine nicht signifikante Verbesserung in der multivariaten Analyse (HR 0,76; 95 % KI 0,47; 1,20; p=0,23). [144]

Fazit

Diese Gesamtschau von Argumenten und Überlegungen haben dazu geführt, dass Roche die aktuellen Ergebnisse als zufällig einstuft. Einige Subgruppenanalysen wurden aus inhaltlichen Gründen ausgeschlossen und eine auf der geringen Anzahl von Ereignissen und Patienten.

Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent und belastbar auf unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist.

4.3.1.3.2.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.2.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> - RCT

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Rasse	Kaukasisch	132 / 374 (35,3 %)	26,9 (23,1;)	115 / 358 (32,1 %)	29,9 (26,6;)	0,77 [0,60; 0,99]	0,0412	0,2952
	Asiatisch	36 / 86 (41,9 %)	21,7 (17,5;)	23 / 94 (24,5 %)	34,3 (24,2; 34,3)	0,57 [0,34; 0,97]	0,0343	
	Weitere	14 / 36 (38,9 %)	22,7 (13,6;)	11 / 43 (25,6 %)	34,1 (24,3;)	0,43 [0,19; 0,98]	0,0398	
Altersgruppe	<65	160 / 423 (37,8 %)	24,6(22,6; 28,0)	128 / 430 (29,8 %)	30,9 (26,8; 34,3)	0,66 [0,52; 0,83]	0,0003	0,1631
	≥65	22 / 73 (30,1 %)	n.e. (18,96;)	21 / 65 (32,3 %)	n.e. (21,72;)	1,05 [0,58; 1,91]	0,8747	
Altersgruppe	<65	160 / 423 (37,8 %)	24,6 (22,6; 28,0)	128 / 430 (29,8 %)	30,9 (26,8; 34,3)	0,66 [0,52; 0,83]	0,0003	0,0098
	65-74	18 / 59 (30,5 %)	27,1 (18,6;)	15 / 54 (27,8 %)	n.e. (22,1;)	0,74 [0,37; 1,47]	0,3856	
	≥75	4 / 14 (28,6 %)	NE (16,8;)	6 / 11 (54,5 %)	11,1 (3,5;)	3,45 [0,94; 12,65]	0,0478	
Region	USA	46 / 136 (33,8 %)	23,7 (19,9;)	38 / 134 (28,4 %)	n.e. (30,9;)	0,62 [0,40; 0,96]	0,0301	0,2098
	West-Europa	52 / 160 (32,5 %)	28,6 (23,6;)	53 / 157 (33,8 %)	27,8 (22,9; 33,9)	0,95 [0,65; 1,39]	0,7934	
	Asien	33 / 76 (43,4 %)	22,7 (16,0;)	19 / 82 (23,2 %)	34,3 (24,3; 34,3)	0,48 [0,27; 0,85]	0,0097	
	Weitere	51 / 124 (41,1 %)	22,7 (17,5; 33,9)	39 / 122 (32,0 %)	26,1 (22,8;)	0,68 [0,45, 1,04]	0,0734	
Baseline ECOG Status	0	99 / 312 (31,7 %)	27,9 (23,7;)	78 / 299 (26,1 %)	33,9 (27,8;)	0,69 [0,51;0,93]	0,0152	0,6634
	1+	81 / 176 (46,0 %)	21,7 (14,5; 24,8)	71 / 194 (36,6 %)	26,6 (22,8;)	0,66 [0,48; 0,91]	0,0101	
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1	98 / 305 (32,1 %)	28,0 (23,1;)	92 / 304 (30,3 %)	29,8 (26,6; 34,3)	0,80 [0,61; 1,07]	0,1343	0,1280
	>1	84 / 191 (44,0 %)	22,7 (17,5; 25,10)	57 / 191 (29,8 %)	31,9 (25,4;)	0,58 [0,41; 0,81]	0,0013	

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja	161 / 438 (36,8 %)	25,1 (22,7; 28,0)	132 / 435 (30,3 %)	29,9 (26,8; 34,3)	0,72 [0,57; 0,90]	0,0041	0,5853
	Nein[b]	21 / 58 (36,2 %)	27,9 (13,6; 33,9)	17 / 60 (28,3 %)	NE (22,8;)	0,61 [0,32; 1,16]	0,1284	
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja	152 / 419 (36,3 %)	25,2 (22,7; 28,6)	122 / 417 (29,3 %)	30,9 (27,1; 34,3)	0,70 [0,55; 0,88]	0,0027	0,9582
	Nein[b]	30 / 77 (39,0 %)	23,7 (15,3; 33,9)	27 / 78 (34,6 %)	26,6 (20,6;)	0,72 [0,43; 1,21]	0,2121	
Art der Erkrankung	Viszeral*	138 / 336 (41,1 %)	23,3 (20,4; 25,3)	119 / 336 (35,4 %)	26,8 (24,5; 33,9)	0,73 [0,57; 0,94]	0,0129	0,4076
	Nicht-viszeral	44 / 160 (27,5 %)	n.e. (26,9; n.e.)	30 / 159 (18,9 %)	34,3 (29,8; n.e.)	0,59 [0,37; 0,94]	0,0234	
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+	95 / 263 (36,1 %)	25,3 (21,9;)	74 / 282 (26,2 %)	31,9 (27,8;)	0,62 [0,46; 0,85]	0,0022	0,4204
	ER- u. PR-	86 / 224 (38,4 %)	23,7 (19,0; 27,9)	69 / 202 (34,2 %)	27,1 (24,2; 34,3)	0,75 [0,54; 1,03]	0,0706	

Ereignis bezieht sich hier auf den Tod.

Datenquelle: 2. Interimanalyse OS S.15-21 (Appendix 1 und 2); CSR 01/2013 S.664 und zusätzliche Analysen. [79]

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss.

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation und zeigt konsistent eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt:

- Alter
  - Keine biologische Rationale

- Anzahl vorangegangener Chemotherapie-Regime gegen LABC od. mBC
  - Keine biologische Rationale

4.3.1.3.2.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.2.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> - RCT

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 –

Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Rasse	Kaukasisch	222 / 374 (59,4 %)	6,4 (5,6; 7,1)	185 / 358 (51,7 %)	9,9 (8,3; 11,2)	0,63 [0,52; 0,77]	< 0,0001	0,4132
	Asiatisch	63 / 86 (73,3 %)	6,8 (5,5; 8,3)	57 / 94 (60,6 %)	8,4 (5,8; 10,3)	0,82 [0,57, 1,18]	0,2816	
	Weitere	19 / 36 (52,8 %)	5,6 (4,2; 11,0)	23 / 43 (53,5 %)	9,8 (5,6; 17,9)	0,59 [0,31; 1,11]	0,1022	
Altersgruppe	<65	264 / 423 (62,4 %)	6,0 (5,6; 6,9)	227 / 430 (52,8 %)	9,8 (8,4; 11,0)	0,62 [0,52; 0,74]	< 0,0001	0,0278
	≥65	40 / 73 (54,8 %)	8,1 (6,4; 9,7)	38 / 65 (58,5 %)	7,0 (4,3; 10,9)	1,06 [0,68; 1,66]	0,8028	
Altersgruppe	<65	264 / 423 (62,4 %)	6,0 (5,6; 6,9)	227 / 430 (52,8 %)	9,8 (8,4; 11,0)	0,62 [0,52; 0,74]	< 0,0001	0,0119
	65-74	32 / 59 (54,2 %)	8,1 (5,6, 11,0)	29 / 54 (53,7 %)	7,1 (4,3; 13,8)	0,88 [0,53; 1,45]	0,6057	
	≥75	8 / 14 (57,1 %)	8,6 (5,7; 16,0)	9 / 11 (81,8 %)	3,7 (1,4; 8,3)	3,51 [1,22; 10,1]	0,0141	
Region	USA	72 / 136 (52,9 %)	5,7 (4,3; 7,6)	76 / 134 (56,7 %)	8,5 (7,0; 10,9)	0,70 [0,51; 0,97]	0,0343	0,6871
	West-Europa	104 / 160 (65,0 %)	6,4 (5,5; 7,5)	82 / 157 (52,2 %)	10,9 (8,1; 12,9)	0,56 [0,41; 0,74]	< 0,0001	
	Asien	57 / 76 (75,0 %)	6,9 (5,4; 8,3)	48 / 82 (58,5 %)	9,3 (6,1; 10,6)	0,74 [0,50; 1,08]	0,1168	
	Weitere	71 / 124 (57,3 %)	6,9 (5,6; 8,5)	59 / 122 (48,4 %)	9,8 (7,0; 15,2)	0,73 [0,51, 1,03]	0,0712	
Baseline ECOG Status	0	178 / 312 (57,1 %)	6,9 (5,8; 8,3)	146 / 299 (48,8 %)	10,6 (9,49; 12,91)	0,61 [0,49; 0,77]	< 0,0001	0,2464
	1+	121 / 176 (68,8 %)	5,6 (4,3; 6,7)	118 / 194 (60,8 %)	6,9 (5,59; 8,57)	0,76 [0,59; 0,98]	0,0345	
Anzahl voran-gegangener Chemotherapie-regime gegen	0-1	179 / 305 (58,7 %)	6,7 (5,7; 8,1)	158 / 304 (52,0 %)	10,3 (8,3; 11,5)	0,69 [0,55; 0,85]	0,0005	0,7003
	>1	125 / 191 (65,4 %)	5,7 (5,5; 7,6)	107 / 191 (56,0 %)	8,5 (6,9; 9,9)	0,63 [0,49; 0,82]	0,0006	

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
LABC od. mBC								
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	270 / 438 (61,6 %) 34 / 58 (58,6 %)	6,7 (5,7; 7,4) 5,75 (4,1; 6,9)	238 / 435 (54,7 %) 27 / 60 (45,0 %)	9,6 (7,3; 10,3) 10,8 (8,2; 23,7)	0,69 [0,58; 0,82] 0,51 [0,30; 0,85]	< 0,0001 0,0081	0,1824
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	257 / 419 (61,3 %) 47 / 77 (61,0 %)	6,7 (5,7; 7,4) 5,7 (4,2; 7,6)	225 / 417 (54,0 %) 40 / 78 (51,3 %)	9,7 (8,3; 10,9) 8,4 (5,6; 14,2)	0,67 [0,56; 0,81] 0,62 [0,40, 0,95]	< 0,0001 0,0269	0,6061
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	218 / 336 (64,9 %) 86 / 160 (53,8 %)	5,7 (5,5; 6,9) 8,2 (5,7, 11,0)	190 / 336 (56,5 %) 75 / 159 (47,2 %)	9,0 (7,0; 9,9) 11,2 (8,5; 14,2)	0,64 [0,53; 0,78] 0,69 [0,51; 0,95]	< 0,0001 0,0196	0,6737
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR-	153 / 263 (58,2 %) 149 / 224 (66,5 %)	7,1 (5,8; 8,3) 5,6 (4,4; 6,7)	150 / 282 (53,2%) 105 / 202 (52,0 %)	9,0 (7,1; 10,8) 10,3 (8,4; 11,5)	0,72 [0,58, 0,91] 0,56 [0,44, 0,72]	0,0048 < 0,0001	0,1133

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression oder Tod, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population
Datenquelle: CSR 08/2012 S.391-393+398-401 und Figure 9 S.137; ITT Population + zusätzliche Analysen [79]
a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.
Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.
n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation und zeigt eine Verbesserung des progressionfreien Überlebens für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt:

- Alter
  - Keine biologische Rationale
- Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC
  - Keine biologische Rationale
- PR und ER Status
  - Keine Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte

4.3.1.3.2.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> - RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	RR [95 % KI]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]
Rasse	Kaukasisch	78 / 286 (27,3 %)	122 / 286 (42,7 %)	1,56 [1,24 %; 1,97]	0,0002	0,2152	1,98 [1,40; 2,82]	15,4 % [7,7 %; 23,1 %]
	Asiatisch	28 / 72 (38,9 %)	29 / 74 (39,2 %)	1,01 [0,67 %; 1,51]	0,9703		1,01 [0,52; 1,97]	0,3 % [-15,5 %; 16,1 %]
	Weitere	14 / 31 (45,2 %)	22 / 37 (59,5 %)	1,32 [0,82 %; 2,11]	0,2518		1,78 [0,68; 4,67]	14,3 % [-9,3 %; 37,9 %]
Altersgruppe	<65	106 / 331 (32,0 %)	156 / 341 (45,7 %)	1,43 [1,18 %; 1,74]	0,0003	0,5551	1,79 [1,31; 2,45]	13,7 % [6,4 %; 21,0 %]
	≥65	14 / 58 (24,1 %)	17 / 56 (30,4 %)	1,26 [0,69 %; 2,30]	0,4574		1,37 [0,60; 3,14]	6,2 % [-10,1 %; 22,5 %]
Altersgruppe	<65	106 / 331 (32,0 %)	156 / 341 (45,7 %)	1,43 [1,18 %; 1,74]	0,0003	0,3660	1,79 [1,31; 2,45]	13,7 % [6,4 %; 21,0 %]
	65-74	11 / 47 (23,4 %)	16 / 47 (34,0 %)	1,46 [0,76 %; 2,79]	0,2604		1,69 [0,68; 4,18]	10,6 % [-7,5 %; 28,8 %]
	≥75	3 / 11 (27,3 %)	1 / 9 (11,1 %)	0,41 [0,05 %; 3,28]	0,3985		0,33 [0,03; 3,93]	-16,2 % [-49,5 %; 17,2 %]
Region	USA	32 / 106 (30,2 %)	50 / 110 (45,5 %)	1,51 [1,06 %; 2,15]	0,0237	0,0501	1,93 [1,10; 3,37]	15,3 % [2,5 %; 28,0 %]
	West-Europa	30 / 130 (23,1 %)	61 / 132 (46,2 %)	2,00 [1,39 %; 2,88]	0,0002		2,86 [1,68; 4,88]	23,1 % [12,0 %; 34,3 %]
	Asien	24 / 62 (38,7 %)	28 / 63 (44,4 %)	1,15 [0,76 %; 1,74]	0,5166		1,27 [0,62; 2,58]	5,7 % [-11,5, 23,0 %]
	Weitere	34 / 91 (37,4 %)	34 / 92 (37,0 %)	0,99 [0,68 %; 1,44]	0,9547		0,98 [0,54; 1,79]	-0,4 % [-14,4 %; 13,6 %]
Baseline ECOG Status	0	78 / 232 (33,6 %)	115 / 234 (49,1 %)	1,46 [1,17 %; 1,83]	0,0008	0,3717	1,91 [1,31; 2,77]	15,5 % [6,7 %; 24,4 %]
	1+	41 / 149 (27,5 %)	57 / 161 (35,4 %)	1,29 [0,92 %; 1,80]	0,139		1,44 [0,89; 2,34]	7,9 % [-2,4 %; 18,2 %]
Anzahl voran-gegangener Chemotherapi eregime gegen LABC od. mBC	0-1	77 / 242 (31,8 %)	106 / 237 (44,7 %)	1,41 [1,11 %; 1,77]	0,0041	0,9873	1,73 [1,20; 2,52]	12,9 % [4,3 %; 21,5 %]
	>1	43 / 147 (29,3 %)	67 / 160 (41,9 %)	1,43 [1,05 %; 1,95]	0,0236		1,74 [1,08; 2,80]	12,6 % [2,0 %; 23,2 %]

Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	108 / 349 (30,9 %) 12 / 40 (30,0 %)	145 / 349 (41,5 %) 28 / 48 (58,3 %)	1,34 [1,10 %; 1,64] 1,94 [1,14 %; 3,31]	0,0039 0,014	0,1267	1,59 [1,16; 2,17] 3,27 [1,35; 7,93]	10,6 % [3,5 %; 17,7 %] 28,3 % [8,4 %; 48,2 %]
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	104 / 334 (31,1 %) 16 / 55 (29,1 %)	143 / 335 (42,7 %) 30 / 62 (48,4 %)	1,37 [1,12 %; 1,68] 1,66 [1,02 %; 2,71]	0,0022 0,0402	0,4367	1,65 [1,20; 2,26] 2,29 [1,06; 4,92]	11,5 % [4,3 %; 18,8 %] 19,3 % [2,0 %; 36,6 %]
Art der Erkrankung	Viszeral * Nicht-viszeral	95 / 298 (31,9 %) 25 / 91 (27,5 %)	137 / 300 (45,7 %) 36 / 97 (37,1 %)	1,43 [1,17; 1,76] 1,35 [0,89, 2,06]	0,0007 0,163	0,6918	1,80 [1,29; 2,51] 1,56 [0,84; 2,89]	13,8 % [6,1 %; 21,5 %] 9,6 % [-3,6 %; 22,9 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR- Unbekannt	63 / 196 (32,1 %) 53 / 188 (28,2 %)	101 / 221 (45,7 %) 70 / 168 (41,7 %)	1,42 [1,11 %; 1,82] 1,48 [1,11 %; 1,98]	0,0056 0,0083	0,9379	1,78 [1,19; 2,65] 1,82 [1,17; 2,83]	13,6 % [4,3 %; 22,8 %] 13,5 % [3,6 %; 23,3 %]

n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt eine Verbesserung der Gesamtansprechrate für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt:

- Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC
  - Keine biologische Rationale

4.3.1.3.2.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.2.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> - RCT

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap +Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	194 / 328 (59,1 %) 48 / 83 (57,8 %) 15 / 34 (44,1 %)	4,3 (3,2; 5,6) 5,5 (2,8; 8,5) 7,0 (3,5;)	172 / 324 (53,1 %) 53 / 87 (60,9 %) 21 / 39 (53,8 %)	7,4 (5,6; 8,9) 4,9 (3,0; 13,6) 8,1 (3,0;)	0,72 [0,59; 0,89] 1,05 [0,71; 1,55] 1,05 [0,54; 2,04]	0,0017 0,8043 0,8947	0,2310
Altersgruppe	<65 ≥65	213 / 381 (55,9 %) 44 / 64 (68,8 %)	5,6 (4,2; 6,9) 3,1 (1,7; 4,6)	214 / 397 (53,9 %) 32 / 53 (60,4 %)	7,6 (5,6; 9,2) 4,5 (2,8; 8,9)	0,80 [0,66; 0,97] 0,83 [0,53; 1,31]	0,0201 0,4298	0,9132
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	213 / 381 (55,9 %) 36 / 52 (69,2 %) 8 / 12 (66,7 %)	5,6 (4,2; 6,9) 3,4 (2,8; 4,7) 2,2 (1,4;)	214 / 397 (53,9 %) 26 / 45 (57,8 %) 6 / 8 (75,0 %)	7,6 (5,6; 9,2) 4,9 (3,3; 14,1) 1,9 (1,4; 8,9)	0,80 [0,66; 0,97] 0,75 [0,45; 1,24] 1,25 [0,43; 3,65]	0,0201 0,258 0,6699	0,4580
Region	USA West-Europa Asien Weitere	76 / 120 (63,3 %) 73 / 135 (54,1 %) 44 / 75 (58,7 %) 64 / 115 (55,7 %)	3,1 (2,8; 5,1) 4,6 (4,2; 7,6) 5,5 (2,8; 8,5) 5,8 (3,5; 8,9)	66 / 126 (52,4 %) 75 / 138 (54,3 %) 48 / 78 (61,5 %) 57 / 108 (52,8 %)	8,4 (6,0; 12,6) 5,8 (4,3; 9,2) 5,3 (3,0; 17,9) 5,9 (5,2; 14,5)	0,58 [0,42; 0,81] 0,89 [0,65; 1,23] 1,02 [0,67; 1,54] 0,83 [0,58; 1,19]	0,0013 0,4842 0,915 0,3028	0,1897
Baseline ECOG Status	0 1+	180 / 292 (61,6 %) 74 / 149 (49,7 %)	4,2 (3,1; 5,6) 7,0 (4,2; 18,8)	154 / 272 (56,6 %) 92 / 176 (52,3 %)	6,3 (5,2; 8,9) 7,1 (5,3; 11,7)	0,77 [0,62; 0,95] 0,90 [0,66; 1,23]	0,0143 0,515	0,4185
Anzahl voran-gegangener Chemotherapie-	0-1 >1	165 / 275 (60,0 %) 92 / 170 (54,1 %)	4,3 (3,2; 5,8) 5,6 (3,7; 8,6)	152 / 279 (54,5 %) 94 / 171 (55,0 %)	7,2 (5,6; 8,4) 6,0 (4,3; 12,6)	0,75 [0,60; 0,93] 0,87 [0,65; 1,16]	0,0093 0,3604	0,4393

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap +Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
regime gegen LABC od. mBC								
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	226 / 392 (57,7 %) 31 / 53 (58,5 %)	4,5 (3,7; 5,8) 5,6 (3,1; 8,1)	216 / 396 (54,5 %) 30 / 54 (55,6 %)	6,9 (5,6; 8,9) 7,4 (3,3; 12,6)	0,79 [0,66; 0,95] 0,81 [0,49; 1,35]	0,0133 0,4004	0,8671
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	219 / 377 (58,1 %) 38 / 68 (55,9 %)	4,3 (3,5; 5,6) 6,7 (3,1; 8,3)	205 / 379 (54,1 %) 41 / 71 (57,7 %)	7,2 (5,6; 9,2) 5,2 (3,3; 8,1)	0,77 [0,63; 0,93] 0,95 [0,61; 1,48]	0,0063 0,784	0,3363
Art der Erkrankung	Viszeral * Nicht-viszeral	163 / 298 (54,7 %) 94 / 147 (63,9 %)	4,9 (4,1; 6,9) 4,3 (3,0; 7,4)	161 / 305 (52,8 %) 85 / 145 (58,6 %)	7,2 (5,6; 8.9) 6,0 (4,2; 9.8)	0.81 [0,65; 1.01] 0.75 [0.56; 1.01]	0,0649 0,0577	0,7136
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ PR- u. ER-	138 / 234 (59,0 %) 113 / 202 (55,9 %)	4,3 (3,1; 5,9) 5,6 (4,1; 7,1)	143 / 261 (54,8 %) 97 / 180 (53,9 %)	6,0 (5,4; 8,5) 7,6 (5,3; 12,6)	0,80 [0,63; 1,01] 0,78 [0,60; 1,03]	0,0611 0,0761	0,9816

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Symptomprogression definiert als eine Verminderung um mindestens 5 Punkte im TOI-PFB Score.

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt eine Verbesserung der Zeit bis zur Symptomprogression für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt ist über alle Subgruppen hinweg nur ein Interaktionentestergebnis vorhanden, das einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnte.

- Rasse
    - Mögliche biologische Rationale für die Rasse „asiatisch“ vorhanden

4.3.1.3.2.3.2 <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> - RCT

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap RR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	152 / 328 (46,3 %) 47 / 83 (56,6 %) 21 / 34 (61,8 %)	177 / 324 (54,6 %) 46 / 87 (52,9 %) 26 / 39 (66,7 %)	1,18 [1,01; 1,37] 0,93 [0,71; 1,23] 1,08 [0,76; 1,52]	0,035 0,6231 0,6646	0,3759	1,39 [1,03; 1,90] 0,86 [0,47; 1,57] 1,24 [0,47; 3,23]	8,3 % [0,6 %; 15,9 %] -3,8 % [-18,7 %; 11,2 %] 4,9 % [-17,1 %; 26,9 %]
Altersgruppe	<65 ≥65	196 / 381 (51,4 %) 24 / 64 (37,5 %)	219 / 397 (55,2 %) 30 / 53 (56,6 %)	1,07 [0,94; 1,22] 1,51 [1,02; 2,24]	0,2993 0,0408	0,1195	1,16 [0,88; 1,54] 2,17 [1,04; 4,57]	3,7 % [-3,3 %; 10,7 %] 19,1 % [1,3 %; 37,0 %]
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	196 / 381 (51,4 %) 20 / 52 (38,5 %) 4 / 12 (33,3 %)	219 / 397 (55,2 %) 26 / 45 (57,8 %) 4 / 8 (50,0 %)	1,07 [0,94; 1,22] 1,50 [0,98; 2,30] 1,50 [0,52; 4,32]	0,2993 0,0605 0,4528	0,3067	1,16 [0,88; 1,54] 2,19 [0,97; 4,94] 2,00 [0,32; 12,51]	3,7 % [-3,3 %; 10,7 %] 19,3 % [-0,3 %; 38,9 %] 16,7 % [-27,1 %; 60,4 %]
Region	USA West-Europa Asien Weitere	56 / 120 (46,7 %) 59 / 135 (43,7 %) 45 / 75 (60,0 %) 60 / 115 (52,2 %)	79 / 126 (62,7 %) 69 / 138 (50,0 %) 43 / 78 (55,1 %) 58 / 108 (53,7 %)	1,34 [1,06; 1,70] 1,14 [0,89; 1,48] 0,92 [0,70; 1,21] 1,03 [0,80; 1,32]	0,0134 0,2989 0,5424 0,819	0,1870	1,92 [1,16; 3,20] 1,29 [0,80; 2,07] 0,82 [0,43; 1,56] 1,06 [0,63; 1,80]	16,0 % [3,7 %; 28,3 %] 6,3 % [-5,5 %; 18,1 %] -4,9 % [-20,5 %; 10,8 %] 1,5 % [-11,6 %; 14,6 %]
Baseline ECOG Status	0 1+	129 / 292 (44,2 %) 91 / 149 (61,1 %)	141 / 272 (51,8 %) 107 / 176 (60,8 %)	1,17 [0,99; 1,39] 1,0 [0,84; 1,19]	0,0692 0,9591	0,2609	1,36 [0,98, 1,90] 0,99 [0,63, 1,55]	7,7 % [-0,6 %, 15,9 %] -0,3 % [-10,9 %, 10,4 %]
Anzahl voran-gegangener Chemotherapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1 >1	129 / 275 (46,9 %) 91 / 170 (53,5 %)	153 / 279 (54,8 %) 96 / 171 (56,1 %)	1,17 [0,99; 1,38] 1,05 [0,87; 1,27]	0,0632 0,6283	0,4422	1,37 [0,98; 1,92] 1,11 [0,73; 1,70]	7,9 % [-0,4 %; 16,2 %] 2,6 % [-7,9 %; 13,2 %]

Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	192 / 392 (49,0 %) 28 / 53 (52,8 %)	222 / 396 (56,1 %) 27 / 54 (50,0 %)	1,15 [1,00; 1,31] 0,95 [0,66; 1,37]	0,0474 0,7697	0,3349	1,33 [1,00; 1,76] 0,89 [0,42; 1,91]	7,1 % [0,1 %; 14,0 %] -2,8 % [-21,8 %; 16,1 %]
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein [b]	181 / 377 (48,0 %) 39 / 68 (57,4 %)	214 / 379 (56,5 %) 35 / 71 (49,3 %)	1,18 [1,03; 1,35] 0,86 [0,63; 1,18]	0,0206 0,3424	0,0731	1,40 [1,06; 1,87] 0,72 [0,37; 1,41]	8,5 % [1,4 %; 15,5 %] -8,1 % [-24,6 %; 8,5 %]
Art der Erkrankung	Viszeral * Nicht-viszeral	141 / 298 (47,3 %) 79 / 147 (53,7 %)	169 / 305 (55,4 %) 80 / 145 (55,2 %)	1,17 [1,00; 1,37] 1,03 [0,83; 1,27]	0,0479 0,8061	0,3511	1,38 [1,00; 1,91] 1,06 [0,67; 1,68]	8,1 % [0,1 %, 16,0 %] 1,4 % [-10,0 %, 12,9 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ PR- u. ER-	111 / 234 (47,4 %) 105 / 202 (52,0 %)	149 / 261 (57,1 %) 95 / 180 (52,8 %)	1,20 [1,01; 1,43] 1,02 [0,84; 1,23]	0,0338 0,8761	0,1931	1,47 [1,03; 2,10] 1,03 [0,69; 1,54]	9,7 % [0,9 %; 18,4 %] 0,8 % [-9,2 %; 10,8 %]

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome definiert als eine Erhöhung um 5 Punkte des TOI-PFB Score.

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt Verbesserung der Symptome in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt eine Verbesserung der Zeit bis zur Symptomprogression für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt:

- Alter
  - Keine biologische Rationale

- Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC
  - Keine biologische Rationale

- PR und ER Status
  - Keine Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte

4.3.1.3.2.4 <Sicherheit> - RCT

4.3.1.3.2.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –

Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Alters-gruppe	< 65	406 / 415 (97,8 %)	412 / 426 (96,7 %)	0,99 [0,97; 1,01]	0,3194	0,7475	0,65 [0,28; 1,52]	-1,1 % [-3,3 %; 1,1 %]
	≥ 65	72 / 73 (98,6 %)	62 / 64 (96,9 %)	0,98 [0,93; 1,03]	0,4956		0,43 [0,04; 4,86]	-1,8 % [-6,8 %; 3,3 %]
Alters-gruppe	< 65	406 / 415 (97,8 %)	412 / 426 (96,7 %)	0,99 [0,97; 1,01]	0,3194	0,9546	0,65 [0,28; 1,52]	-1,1 % (-3,3 %; 1,1 %)
	65-74	58 / 59 (98,3 %)	51 / 53 (96,2 %)	0,98 [0,92; 1,04]	0,5059		0,44 [0,04; 4,99]	-2,1 % (-8,2 %; 4,0 %)
	≥ 75	14 / 14 (100,0 %)	11 / 11 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	ne		n.e.	0,0 % (0,0 %; 0,0 %)
Rasse	Kaukasisch	358 / 367 (97,5 %)	339 / 355 (95,5 %)	0,98 [0,95, 1,01]	0,1336	0,3417	0,53 [0,23; 1,22]	-2,1 % [-4,7 %; 0,6 %]
	Asiatisch	84 / 85 (98,8 %)	92 / 92 (100,0 %)	1,01 [0,99, 1,04]	0,3173		n.e.	1,2 % [-1,1 %; 35 %]
				0,99 [0,97; 1,01]				
	Weitere	36 / 36 (100,0 %)	43 / 43 (100,0 %)	1,00 [1,00, 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	131 / 132 (99,2 %)	132 / 133 (99,2 %)	1,00 [0,98; 1,02]	0,9957	0,1057	1,01 [0,06; 16,28]	0,0 % [-2,1 %; 2,1 %]
				1,00 [0,98; 1,02]				
	West-Europa	155 / 159 (97,5 %)	155 / 157 (98,7 %)	1,01 [0,98; 1,04]	0,4182		2,00 [0,36; 11,08]	1,2 % [-1,8 %; 4,2 %]
				0,99 [0,96; 1,02]				
	Asien	74 / 75 (98,7 %)	80 / 80 (100 %)	1,01 [0,99; 1,04]	0,3173		n.e.	1,3 % [-1,3 %; 3,9 %]
				0,99 [0,96; 1,01]				
	Weitere	118 / 122 (96,7 %)	107 / 120 (89,2 %)	0,92 [0,86; 0,99]	0,0236		0,28 [0,09; 0,88]	-7,6 % [-14,0 %; -1,2 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Art der Erkrankung	Viszeral *	321 / 331 (97,0 %)	320 / 331 (96,7 %)	1,00 [0,97; 1,03]	0,8245	0,0182	0,91 [0,38; 2,16]	-0,3 % [-3,0 %; 2,4 %]
	Nicht-viszeral	157 / 157 (100 %)	154 / 159 (96,9 %)	0,97 [0,94; 1,00]	0,0254		n.e.	-3,1 % [-5,9 %; -0,4 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-87: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	7.011 / 291,35	2.406,4 [2.350,4; 2.463,4]	7.304 / 382,69	1.908,6 [1.865,1; 1.952,9]
	≥ 65	1.390 / 52,08	2.668,7 [2.530,3; 2.812,8]	920 / 41,86	2.198,0 [2.058,2; 2.344,7]
Altersgruppe	< 65	7.011 / 291,35	2.406,4 [2.350,4; 2.463,4]	7.304 / 382,69	1.908,6 [1.865,1; 1.952,9]
	65-74	993 / 39,98	2.483,7 [2.331,6; 2.643,1]	740 / 36,69	2.016,9 [1.874,2; 2.167,6]
	≥ 75	397 / 12,10	3.279,9 [2.965,2; 3.619,0]	180 / 5,17	3.484,1 [2.993,7; 4.031,9]
Rasse	Kaukasisch	6.154 / 253,67	2.426,0 [2.365,7; 2.487,4]	5.714 / 315,44	1.811,5 [1.764,8; 1.859,0]
	Asiatisch	1.538 / 68,60	2.241,9 [2.131,2; 2.356,8]	1.569 / 70,29	2.232,1 [2.123,0; 2.345,4]
	Weitere	709 / 21,16	3.351,0 [3.108,8; 3.607,0]	941 / 38,81	2.424,4 [2.271,9; 2.584,3]
Region	USA	2.693 / 82,90	3.248,5 [3.127,0; 3.373,6]	2.708 / 111,26	2.433,9 [2.343,0; 2.527,3]
	West-Europa	2.456 / 103,52	2.372,5 [2.279,6; 2.468,3]	2.517 / 138,94	1.811,5 [1.741,4; 1.883,7]
	Asien	1.378 / 61,21	2.251,3 [2.134,0; 2.373,3]	1.402 / 64,94	2.159,0 [2.047,5; 2.275,1]
	Weitere	1.874 / 95,80	1.956,1 [1.868,5; 2.046,7]	1.597 / 109,40	1.459,8 [1.389,0; 1.533,1]
Art der Erkrankung	Viszeral *	5.513 / 208,57	2.643,2 [2.573,9; 2.713,9]	5.521 / 273,72	2.017,0 [1.964,2; 2.070,9]
	Nicht-viszeral	2.888 / 134,86	2.141,6 [2.064,2; 2.221,1]	2.703 / 150,83	1.792,1 [1.725,2; 1.861,0]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation. In den untersuchten Gruppen zeigte sich kein Unterschied für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Art der Erkrankung:
  - Keine biologische Rationale
  - Keine konsistenten Ergebnisse über einzelne Endpunkte

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> - RCT

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –

Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap +Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	76 / 415 (18,3 %)	68 / 426 (16,05 %)	0,87 [0,65;1,17]	0,3661	0,5240	0,85 [0,59; 1,21]	-2,4 % [-7,4 %; 2,7 %]
	≥ 65	19 / 73 (26,0 %)	18 / 64 (28,1 %)	1,08 [0,62; 1,87] 0,93 [0,53; 1,60] [#]	0,7825		1,11 [0,52; 2,37]	2,1 % [-12,8 %; 17,0 %]
Alters-gruppe	< 65	76 / 415 (18,3 %)	68 / 426 (16,0 %)	0,86 [0,65; 1,17]	0,3661	0,5040	0,85 [0,59; 1,21]	-2,4 % [-7,4 %; 2,7 %]
	65-74	16 / 59 (27,1 %)	17 / 53 (32,1 %)	1,18 [0,67; 2,10] 0,85 [0,48; 1,50] [#]	0,5659		1,27 [0,56; 2,86]	5,0 % [-12,0 %; 21,9 %]
	≥ 75	3 / 14 (24,1 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,42 [0,05; 3,54]	0,4281		0,37 [0,03; 4,12]	-12,3 % [-39,7 %; 15,1 %]
Rasse	Kaukasisch	76 / 367 (20,7 %)	64 / 355 (18,0 %)	0,87 [0,65; 1,17]	0,3633	0,2860	0,84 [0,58; 1,22]	-2,7 % [-8,4 %; 3,1 %]
	Asiatisch	16 / 85 (18,8 %)	14 / 92 (15,2 %)	0,81 [0,42; 1,56]	0,5238		0,77 [0,35; 1,70]	-3,6 % [-14,7 %; 7,5 %]
	Weitere	3 / 36 (8,3 %)	8 / 43 (18,6 %)	2,23 [0,64; 7,80] 0,45 [0,13; 1,56] [#]	0,2082		2,51 [0,61; 10,29]	10,3 % (-4,5 %; 25,0 %)
Region	USA	33 / 132 (25,0 %)	24 / 133 (18,0 %)	0,72 [0,45; 1,15]	0,1716	0,2504	0,66 [0,37; 1,19]	-7,0 % [-16,8 %; 2,9 %]
	West-Europa	30 / 159 (18,9 %)	35 / 157 (22,3 %)	1,18 [0,77; 1,83] 0,85 [0,55; 1,31] [#]	0,4522		1,23 [0,71; 2,13]	3,4 % [-5,5 %; 12,3 %]
	Asien	16 / 75 (21,3 %)	10 / 80 (12,5 %)	0,59 [0,28; 1,21]	0,1482		0,53 [0,22; 1,25]	-8,8 % [-20,6 %; 2,9 %]
	Weitere	16 / 122 (13,1 %)	17 / 120 (14,2 %)	1,08 [0,57; 2,04] 0,93 [0,49; 1,75] [#]	0,8116		1,09 [0,53; 2,28]	1,1 % [-7,6 %; 9,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral *	65 / 331 (19,6 %)	63 / 331 (19,0 %)	0,97 [0,71; 1,32]	0,844	0,4131	0,96 [0,65; 1,42]	-0,6 % [-6,6 %; 5,4 %]
	Nicht-viszeral	30 / 157 (19,1 %)	23 / 159 (14,5 %)	0,76 [0,46; 1,24]	0,2718		0,72 [0,40; 1,30]	-4,6 % [-12,9 %; 3,6 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap +Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-89: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse / Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	110 / 291,35	37,8 [31,0; 45,5]	102 / 382,69	26,7 [21,7; 32,4]
	≥ 65	26 / 52,08	49,9 [32,6; 73,1]	33 / 41,86	78,8 [54,3; 110,7]
Altersgruppe	< 65	110 / 291,35	37,8 [31,0; 45,5]	102 / 382,69	26,7 [21,7; 32,4]
	65-74	23 / 39,98	57,5 [36,5; 86,3]	32 / 36,69	87,2 [59,7; 123,1]
	≥ 75	3 / 12,10	24,8 [5,1; 72,4]	1 / 5,17	19,4 [0,5; 107,9]
Rasse	Kaukasisch	108 / 253,67	42,6 [34,9; 51,4]	104 / 315,44	33,0 [26,9; 40,0]
	Asiatisch	24 / 68,60	35,0 [22,4; 52,1]	20 / 70,29	28,5 [17,4; 43,9]
	Weitere	4 / 21,16	18,9 [5,2; 48,4]	11 / 38,81	28,3 [14,2; 50,7]
Region	USA	46 / 82,90	55,5 [40,6; 74,0]	36 / 111,26	32,4 [22,7; 44,8]
	West-Europa	43 / 103,52	41,5 [30,1; 56,0]	50 / 138,94	36,0 [26,7; 47,4]
	Asien	24 / 61,21	39,2 [25,1; 58,3]	14 / 64,94	21,6 [11,8; 36,2]
	Weitere	23 / 95,80	24,0 [15,2; 36,0]	35 / 109,40	32,0 [22,3; 44,5]
Art der Erkrankung	Viszeral *	87 / 208,57	41,7 [33,4; 51,5]	101 / 273,72	36,9 [30,1; 44,8]
	Nicht-viszeral	49 / 134,86	36,3 [26,9; 48,0]	34 / 150,83	22,5 [15,6; 31,5]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis in der Gesamtpopulation. In den untersuchten Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n /N (%)**					
Alters-gruppe	< 65	36 / 415 (8,7 %)	26 / 426 (6,1 %)	0,70 [0,43; 1,14]	0,1562	0,1557	0,68 [0,41; 1,16]	-2,6 % [-6,1 %; 1,0 %]
	≥ 65	24 / 73 (32, 9 %)	9 / 64 (14,1 %)	0,43 [0,22; 0,85]	0,0156		0,33 [0,14; 0,79]	-18,8 % [-32,5 %; -5,1 %]
Alters-gruppe	< 65	36 / 415 (8,7 %)	26 / 426 (6,1 %)	0,70 [0,43; 1,14]	0,1562	0,2400	0,68 [0,41; 1,16]	-2,6 % [-6,1 %, 1,0 %]
	65-74	18 / 59 (30,5 %)	8 / 53 (15,1 %9	0,495 [0,235, 1,04]	0,0644		0,41 [0,16; 1,03]	-15,4 % [-30,6 %; -0,2 %]
	≥ 75	6 / 14 (42,9 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,21 [0,03; 1,51]	0,1218		0,13 [0,01; 1,35]	-33,8 % [-64,8 %; -2,8 %]
Rasse	Kaukasisch	52 / 367 (14,2 %)	25 / 355 (7,0 %)	0,50 [0,32, 0,78]	0,0026	0,1667	0,46 [0,28; 0,76]	-7,1 % [-11,6 %; -2,7 %]
	Asiatisch	5 / 85 (5,9 %)	8 / 92 (8,7 %)	1,48 [0,50; 4,34]	0,4772		1,52 [0,48; 4,85]	2,8 % [-4,8 %; 10,4 %]
				0,68 [0,23; 1,99] #				
	Weitere	3 / 36 (8,3 %)	2 / 43 (4,7 %)	0,56 [0,10; 3,16]	0,5097		0,54 [0,09; 3,40]	-3,7 % [-14,7 %; 7,3 %]
Region	USA	19 / 132 (14,4 %)	10 / 133 (7,5 %)	0,52 [0,25; 1,08]	0,0799	0,1026	0,48 [0,22; 1,08]	-6,9 % [-14,4 %; 0,6 %]
	West-Europa	26 / 159 (16,4 %)	10 / 157 (6,4 %)	0,39 [0,19; 0,78]	0,0079		0,35 [0,16; 0,75]	-10,0 % [-16,9 %; -3,1 %]
	Asien	3 / 75 (4,0 %)	7 / 80 (8,8 %)	2,19 [0,59; 8,15]	0,2435		2,30 [0,57; 9,25]	4,7 % [-2,9 %; 12,4 %]
				0,46 [0,12; 1,70] #				
	Weitere	12 / 122 (9,8 %)	8 / 120 (6,7 %)	0,68 [0,29; 1,60]	0,3745		0,66 [0,26; 1,66]	-3,2 % [-10,1 %; 3,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	34 / 331 (10,3 %)	19 / 331 (5,7 %)	0,56 [0,33; 0,96]	0,0348	0,8978	0,53 [0,30; 0,95]	-4,5 % [-8,7 %; -0,4 %]
	Nicht-viszeral	26 / 157 (16,6 %)	16 / 159 (10,1 %)	0,61 [0,34; 1,09]	0,0937		0,56 [0,29; 1,10]	-6,5 % [-14,0 %; 1,0 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe.

Parameter	**Subgruppen -merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n /N (%)**	**Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #**	**p-Wert [a]**		**Odds Ratio OR [95 % KI]**	**Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]**
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.								
Als Behandlungsabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib und Capecitabin abgebrochen als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurden.								
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar								
#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-91: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	48 / 291,35	16,5 [12,2; 21,8]	25 / 382,69	6,5 [4,2; 9,6]
	≥ 65	31 / 52,08	59,5 [40,4; 84,5]	10 / 41,86	23,9 [11,5; 43,9]
Altersgruppe	< 65	48 / 291,35	16,5 [12,2; 21,8]	25 / 382,69	6,5 [4,2; 9,6]
	65-74	24 / 39,98	60,0 [38,5; 89,3]	9 / 36,69	24,5 [11,2; 46,6]
	≥ 75	7 / 12,10	57,8 [23,3; 119,2]	1 / 5,17	19,4 [0,5; 107,9]
Rasse	Kaukasisch	70 / 253,67	27,6 [21,5; 34,9]	26 / 315,44	8,2 [5,4; 12,1]
	Asiatisch	5 / 68,60	7,3 [2,4; 17,0]	7 / 70,29	10,0 [4,0; 20,5]
	Weitere	4 / 21,16	18,9 [5,2; 48,4]	2 / 38,81	5,2 [0,6; 18,6]
Region	USA	28 / 82,90	33,8 [22,4; 48,8]	10 / 111,26	9,0 [4,3; 16,5]
	West-Europa	31 / 103,52	30,0 [20,4; 42,5]	10 / 138,94	7,2 [3,5; 13,2]
	Asien	3 / 61,21	4,9 [1,0; 14,3]	6 / 64,94	9,2 [3,4; 20,1]
	Weitere	17 / 95,80	17,7 [10,3; 28,4]	9 / 109,40	8,2 [3,8; 15,6]
Art der Erkrankung	Viszeral *	44 / 208,57	21,1 [15,3; 28,3]	17 / 273,72	6,2 [3,6; 9,9]
	Nicht-viszeral	35 / 134,86	26,0 [18,1; 36,1]	18 / 150,83	11,9 [7,1; 18,9]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt ein geringeres Risiko für einen Behandlungsabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt ist über alle Subgruppen hinweg nur ein Interaktionentestergebnis vorhanden, das einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnte.

Zudem sind für die wenigen weiteren Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Alter
  - Keine biologische Rationale

- Rasse
  - Mögliche biologische Rationale für die Rasse „asiatisch“ vorhanden

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> - RCT

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE ≥Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65 ≥ 65	239 / 415 (57,6 %) 52 / 73 (71,2 %)	186 / 426 (43,7 %) 32 / 64 (50,0 %)	0,76 [0,66; 0,87] 0,70 [0,53; 0,93]	< 0,0001 0,015	0,3678	0,57 [0,43; 0,75] 0,40 [0,20; 0,82]	-13,9 % [-20,6 %; -7,2 %] -21,2 % (-37,3 %; -5,2 %]
Alters-gruppe	< 65 65-74 ≥ 75	239 / 415 (57,6 %) 42 / 59 (71,2 %) 10 / 14 (71,4 %)	186 / 426 (43,7 %) 29 / 53 (54,7 %) 3 / 11 (27,3 %)	0,76 [066, 0,87] 0,77 [0,57; 1,03] 0,38 [0,14; 1,06]	< 0,0001 0,0792 0,0644	0,2981	0,57 [0,43; 0,75] 0,49 [0,22; 1,07] 0,15 [0,03; 0,87]	-13,9 % [-20,6 %; -7,2 %] -16,5 % [-34,2 %; 1,2 %] -44,2 % [-79,5 %; -8,8 %]
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	220 / 367 (59,9 %) 48 / 85 (56,5 %) 23 / 36 (63,9 %)	139 / 355 (39,2 %) 58 / 92 (63,0 %) 21 / 43 (48,8 %)	0,65 [0,56; 0,76] 1,12 [0,875; 1,42] 0,90 [0,70; 1,14] # 0,76 [0,52, 1,13]	< 0,0001 0,3756 0,1795	0,0049	0,43 [0,32; 0,58] 1,32 [0,72; 2,40] 0,54 [0,22; 1,33]	-20,8 % (-27,9 %; -13,7 %] 6,6 % [-7,9 %; 21,0 %] -15,1 % [-36,7 %; 6,6 %]
Region	USA West-Europa Asien Weitere	91 / 132 (68,9 %) 88 / 159 (55,3 %) 42 / 75 (56,0 %) 70 / 122 (57,4 %)	64 / 133 (48,1 %) 58 / 157 (36,9 %) 52 / 80 (65,0 %) 44 / 120 (36,7 %)	0,70 [0,57; 0,85] 0,67 [0,52; 0,86] 1,16 [0,90; 1,50] 0,86 [0,67; 1,11] # 0,64 [0,48; 0,85]	0,0008 0,0014 0,2559 0,0018	0,0107	0,42 [0,25; 0,69] 0,47 [0,30; 0,74] 1,46 [0,75; 2,79] 0,43 [0,26; 0,71]	-20,8 % [32,4 %; -9,2 %] -18,4 % [-29,2 %; -7,6 %] 9,0 % [-6,3 %; 24,3 %] -20,7 % [-33,0 %; -8,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	190 / 331 (57,4 %) 101 / 157 (64,3 %)	140 / 331 (42,3 %) 78 / 159 (49,1 %)	0,74 [0,63; 0,86] 0,76 [0,63; 0,93]	0,0001 0,0069	0,9467	0,54 [0,40; 0,74] 0,53 [0,34; 0,84]	-15,1 % [-22,6 %; -7,6 %] -15,3 % [-26,1 %; -4,5 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral=Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten

Parameter	**Subgruppen -merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n /N (%)**					
Schweregrad gezählt. n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-93: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	530 / 291,35	181,9 [166,8; 198,1]	438 / 382,69	114,5 [104,0; 125,7]
	≥ 65	129 / 52,08	247,7 [206,8; 294,3]	87 / 41,86	207,9 [166,5; 256,4]
Altersgruppe	< 65	530 / 291,35	181,9 [166,8; 198,1]	438 / 382,69	114,5 [104,0; 125,7]
	65-74	96 / 39,98	240,1 [194,5; 293,2]	81 / 36,69	220,8 [175,3; 274,4]
	≥ 75	33 / 12,10	272,6 [187,7; 382,9]	6 / 5,17	116,1 [42,6; 252,8]
Rasse	Kaukasisch	512 / 253,67	201,8 [184,7; 220,1]	327 / 315,44	103,7 [92,7; 115,5]
	Asiatisch	93 / 68,60	135,6 [109,4; 166,1]	151 / 70,29	214,8 [181,9; 252,0]
	Weitere	54 / 21,16	255,2 [191,7; 333,0]	47 / 38,81	121,1 [89,0; 161,0]
Region	USA	234 / 82,90	282,3 [247,3; 320,9]	149 / 111,26	133,9 [113,3; 157,2]
	West-Europa	190 / 103,52	183,5 [158,4; 211,6]	117 / 138,94	84,2 [69,6; 100,9]
	Asien	82 / 61,21	134,0 [106,6; 166,3]	128 / 64,94	197,1 [164,5; 234,4]
	Weitere	153 / 95,80	159,7 [135,4; 187,1]	131 / 109,40	119,7 [100,1; 142,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	445 / 208,57	213,4 [194,0; 234,1]	344 / 273,72	125,7 [112,7; 139,7]
	Nicht-viszeral	214 / 134,86	158,7 [138,1; 181,4]	181 / 150,83	120,0 [103,2; 138,8]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE ≥ Grad 3 in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt ein geringeres Risiko für ein UE≥ Grad 3 für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt ist über alle Subgruppen hinweg nur ein Interaktionentestergebnis vorhanden, das einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnte.

- Rasse
    - Mögliche biologische Rationale für die Rasse „asiatisch“ vorhanden

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> - RCT

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –

Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	209 / 415 (50,4 %)	161 / 426 (37,8 %)	0,75 [0,64; 0,88]	0,0003	0,0177	0,60 [0,46; 0,79]	-12,6 % [-19,2 %; -5,9 %]
	≥ 65	50 / 73 (68,5 %)	22 / 64 (34,4 %)	0,50 [0,35; 0,73]	0,0003		0,24 [0,12; 0,49]	-34,1 % [-49,9 %; -18,3 %]
Alters-gruppe	< 65	209 / 415 (50,4 %)	161 / 426 (37,8 %)	0,75 [0,64; 0,88]	0,0003	0,0562	0,60 [0,46; 0,79]	-12,6 % [-19,2 %; -5,9 %]
	65-74	41 / 59 (69,5 %)	19 / 53 (35,8 %)	0,52 [0,35; 0,77]	0,0011		0,25 [0,11; 0,54]	-33,6 % [-51,1 %; -16,2 %]
	≥ 75	9 / 14 (64,3 %)	3 / 11 (27,3 %)	0,42 [0,15; 1,20]	0,1064		0,21 [0,04; 1,16]	-37,0 % [-73,4 %; -0,6 %]
Rasse	Kaukasisch	197 / 367 (53,7 %)	119 / 355 (33,5 %)	0,62 [0,52; 0,74]	< 0,0001	0,0123	0,44 [0,32; 0,59]	-20,2 % [-27,2 %; -13,1 %]
	Asiatisch	41 / 85 (48,2 %)	48 / 92 (52,2 %)	1,08 [0,81; 1,45]	0,6015		1,17 [0,65; 2,11]	3,9 % [-10,8 %; 18,7 %]
				0,92 [0,69; 1,24]				
	Weitere	21 / 36 (58,3 %)	16 / 43 (37,2 %)	0,64 [0,40; 1,03]	0,0644		0,42 [0,17; 1,05]	-21,1 % [-42,8 %; 0,5 %]
Region	USA	79 / 132 (59,8 %)	54 / 133 (40,6 %)	0,68 [0,53; 0,87]	0,0022	0,0240	0,46 [0,28; 0,75]	-19,2 % [-31,1 %; -7,4 %]
	West-Europa	79 / 159 (49,7 %)	50 / 157 (31,8 %)	0,64 [0,49; 0,85]	0,0017		0,47 [0,30; 0,75]	-17,8 % [-28,5 %; -7,2 %]
	Asien	35 / 75 (46,7 %)	42 / 80 (52,5 %)	1,13 [0,82; 1,55]	0,4697		1,26 [0,67; 2,37]	5,8 % [-9,9 %; 21,6 %]
				0,89 [0,65; 1,22] #				
	Weitere	66 / 122 (54,1 %)	37 / 120 (30,8 %)	0,57 [0,42; 0,78]	0,0004		0,38 [0,22; 0,64]	-23,3 % [-35,4 %; -11,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral *	168 / 331 (50,8 %)	115 / 331 (34,7 %)	0,69 [0,57; 0,82]	< 0,0001	0,8629	0,52 [0,38; 0,71]	-16,0 % [-23,4 %; -8,6 %]
	Nicht-viszeral	91 / 157 (58,0 %)	68 / 159 (42,8 %)	0,74 [0,59; 0,92]	0,0078		0,54 [0,35; 0,85]	-15,2 % [-26,1 %; -4,3 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Parameter	**Subgruppen -merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n /N (%)**					
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-95: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	484 / 291,35	166,1 [151,7; 181,6]	405 / 382,69	105,8 [95,8; 116,7]
	≥ 65	127 / 52,08	243,8 [203,3; 290,1]	71 / 41,86	169,6 [132,5; 214,0]
Altersgruppe	< 65	484 / 291,35	166,1 [151,7; 181,6]	405 / 382,69	105,8 [95,8; 116,7]
	65-74	95 / 39,98	237,6 [192,2; 290,5]	65 / 36,69	177,2 [136,7; 225,8]
	≥ 75	32 / 12,10	264,4 [180,8; 373,2]	6 / 5,17	116,1 [42,6; 252,8]
Rasse	Kaukasisch	476 / 253,67	187,7 [171,2; 205,3]	303 / 315,44	96,1 [85,5; 107,5]
	Asiatisch	84 / 68,60	122,4 [97,7; 151,6]	134 / 70,29	190,6 [159,7; 225,8]
	Weitere	51 / 21,16	241,0 [179,5; 316,9]	39 / 38,81	100,5 [71,5; 137,4]
Region	USA	218 / 82,90	263,0 [229,2; 300,3]	135 / 111,26	121,3 [101,7; 143,6]
	West-Europa	177 / 103,52	171,0 [146,7; 198,1]	111 / 138,94	79,9 [65,7; 96,2]
	Asien	73 / 61,21	119,3 [93,5; 150,0]	111 / 64,94	170,9 [140,6; 205,9]
	Weitere	143 / 95,80	149,3 [125,8; 175,8]	119 / 109,40	108,8 [90,1; 130,2]
Art der Erkrankung	Viszeral *	411 / 208,57	197,1 [178,5; 217,1]	308 / 273,72	112,5 [100,3; 125,8]
	Nicht-viszeral	200 / 134,86	148,3 [128,5; 170,4]	168 / 150,83	111,4 [95,2; 129,6]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 3 in der Gesamtpopulation und zeigt insgesamt ein geringeres Risiko für ein UE Grad 3 für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

Für diesen Endpunkt ist über alle Subgruppen hinweg nur ein Interaktionentestergebnis vorhanden, das einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnte.

Zudem sind für die wenigen weiteren Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Alter
  - Keine biologische Rationale

- Rasse:
  - Mögliche biologische Rationale für die Rasse „asiatisch“ vorhanden

Die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basieren auf zeitadjustierten Modellen und bestätigen die Analysen im Bezug auf Relatives Risiko und der dazu berechnenden Signifikanz.

4.3.1.3.2.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> - RCT

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –

Gesamtpopulation

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	25 / 415 (6,0 %)	22 / 426 (5,2 %)	0,86 [0,49; 1,50]	0,5878		0,85 [0,47; 1,53]	-0,9 % [-4,0 %; 2,2 %]
	≥ 65	2 / 73 (2,7 %)	10 / 64 (15,6 %)	5,70 [1,30; 25,07]	0,0212	0,0067	6,57 [1,38; 31,25]	12,9 % [3,2 %; 22,5 %]
				0,18 [0,04; 0,77] [#]				
Alters-gruppe	< 65	25 / 415 (6,0 %)	22 / 426 (5,2 %)	0,86 [0,49; 1,50]	0,5878		0,85 [0,47; 1,53]	-0,9 % [-4,0 %; 2,2 %]
	65-74	1 / 59 (1,7 %)	10 / 53 (18,9 %)	11,13 [1,47; 84,08]	0,0195	0,0032	13,49 [1,66; 109,40]	17,2 % [6,1 %; 28,2 %]
				0,09 [0,01; 0,68] [#]				
	≥ 75	1 / 14 (7,1 %)	0 / 11 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-7,1 % [-20,6 %; 6,3 %]
Rasse	Kaukasisch	19 / 367 (5,2 %)	20 / 355 (5,6 %)	1,09 [0,59; 2,00]	0,7862		1,09 [0,57; 2,09]	0,5 % [-2,8 %; 3,8 %]
	Asiatisch			0,92 [0,50; 1,69] [#]				
		6 / 85 (7,1 %)	8 / 92 (8,7 %)	1,23 [0,45; 3,41]	0,6876	0,8777	1,25 [0,42; 3,78]	1,6 % [-6,3 %; 9,6 %]
	Weitere			0,81 [0,29; 2,24] [#]				
		2 / 36 (5,6 %)	4 / 43 (9,3 %)	1,67 [0,33; 8,62]	0,5375		1,74 [0,30; 10,12]	3,7 % [-7,7 %; 15,2 %]
				0,60 [0,12; 3,07] [#]				
Region	USA	12 / 132 (9,1 %)	9 / 133 (6,8 %)	0,74 [0,33; 1,71]	0,4857		0,73 [0,30; 1,79]	-2,3 % [-8,8 %; 4,2 %]
	West-Europa	7 / 159 (4,4 %)	8 / 157 (5,1 %)	1,16 [0,43; 3,12]	0,7723		1,17 [0,41; 3,30]	0,7 % [-4,0 %; 5,4 %]
				0,86 [0,32; 2,33] [#]				
	Asien	6 / 75 (8,0 %)	8 / 80 (10,0 %)	1,25 [0,46; 3,43]	0,6652	0,3196	1,28 [0,42; 3,87]	2,0 % [-7,0 %; 11,0 %]
				0,80 [0,29; 2,20] [#]				
	Weitere	2 / 122 (1,6 %)	7 / 120 (5,8 %)	3,56 [0,75; 16,78]	0,1087		3,72 [0,76; 18,27]	4,2 % [-0,6 %; 9,0 %]
				0,28 [0,06; 1,33] [#]				

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral *	20 / 331 (6,0 %)	22 / 331 (6,6 %)	1,10 [0,61; 1,98] 0,91 [0,51; 1,63] #	0,7499	0,6611	1,11 [0,59; 2,07]	0,6 % [-3,1 %; 4,3 %]
	Nicht-viszeral	7 / 157 (4,5 %)	10 / 159 (6,3 %)	1,41 [0,55; 3,61] 0,71 [0,28; 1,82] #	0,4734		1,44 [0,53; 3,88]	1,8 % [-3,1 %; 6,8 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrt. Auftreten eines UE bei einem Pat. wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-97: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	41 / 291,35	14,1 [10,1; 19,1]	30 / 382,69	7,8 [5,3; 11,2]
	≥ 65	2 / 52,08	3,8 [0,5; 13,9]	16 / 41,86	38,2 [21,9; 62,1]
Altersgruppe	< 65	41 / 291,35	14,1 [10,1; 19,1]	30 / 382,69	7,8 [5,3; 11,2]
	65-74	1 / 39,98	2,5 [0,1; 13,9]	16 / 36,69	43,6 [24,9; 70,8]
	≥ 75	1 / 12,10	8,3 [0,2; 46,0]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]
Rasse	Kaukasisch	32 / 253,67	12,6 [8,6; 17,8]	24 / 315,44	7,6 [4,9; 11,3]
	Asiatisch	8 / 68,60	11,7 [5,0; 23,0]	15 / 70,29	21,3 [11,9; 35,2]
	Weitere	3 / 21,16	14,2 [2,9; 41,4]	7 / 38,81	18,0 [7,3; 37,2]
Region	USA	16 / 82,90	19,3 [11,0; 31,3]	13 / 111,26	11,7 [6,2; 20,0]
	West-Europa	11 / 103,52	10,6 [5,3; 19,0]	6 / 138,94	4,3 [1,6; 9,4]
	Asien	8 / 61,21	13,1 [5,6; 25,8]	15 / 64,94	23,1 [12,9; 38,1]
	Weitere	8 / 95,80	8,4 [3,6; 16,5]	12 / 109,40	11,0 [5,7; 19,2]
Art der Erkrankung	Viszeral *	32 / 208,57	15,3 [10,5; 21,7]	33 / 273,72	12,1 [8,3; 16,9]
	Nicht-viszeral	11 / 134,86	8,2 [4,1; 14,6]	13 / 150,83	8,6 [4,6; 14,7]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 4 in der Gesamtpopulation.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Alter
    - Keine biologische Rationale

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> - RCT

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+ Cap**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n /N (%)**	**Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #**	**p-Wert [a]**		**Odds Ratio OR [95 % KI]**	**Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]**
Alters-gruppe	< 65	5 / 415 (1,2 %)	3 / 426 (0,7 %)	0,59 [0,14; 2,43]	0,4601	0,9991	0,58 [0,14; 2,45]	-0,5 % [-1,8 %; 0,8 %]
	≥ 65	0 / 73 (0,0 %)	0 / 64 (13,1 %)	ne	n.e.		n n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Alters-gruppe	< 65	5 / 415 (1,2 %)	3 / 426 (0,7 %)	0,59 [0,14; 2,43]	0,4601	1,0000	0,58 [0,14; 2,45]	-0,5 % [-1,8 %; 0,8 %]
	65-74	0 / 59 (0,0 %)	0 / 53 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	0 / 14 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	4 / 367 (1,1 %)	0 / 355 (0,0 %)	0,00	ne	0,0419	n.e	-1,1 % [-2,2 %; -0,0 %]
	Asiatisch	1 / 85 (1,2 %)	2 / 92 (2,2 %)	1,85 [0,17, 20,0] 0,54 [0,05; 5,86] #	0,6134		1,87 [0,17; 20,97]	1,0 % [-2,8 %; 4,8 %]
	Weitere	0 / 36 (0,0 %)	1 / 43 (2,3 %)	ne			n.e	2,3 % [-2,2 %; 6,8 %]
Region	USA	0 / 132 (0,0 %)	1 / 133 (0,8 %)	ne	n.e.	0,0845	ne	0,8 % [-0,7 %; 2,2 %]
	West-Europa	2 / 159 (1,3 %)	0 / 157 (0,0%)	0,000	n.e.		ne	-1,3 % [-0,3 %, 0,5 %]
	Asien	1 / 75 (1,3 %)	2 / 80 (2,5 %)	1,88 [0,17; 20,25] 0,53 [0,05; 5,76] #	0,6046		1,90 [0,17; 21,37]	1,2 % [-3,1 %; 5,5 %]
	Weitere	2 / 122 (1,6 %)	0 / 120 (0,0 %)	0,000	n.e.		n.e.	-1,6 % [-3,9 %; 0,6 %]
Art der Erkrankung	Viszeral *	2 / 331 (0,6 %)	3 / 331 (0,9 %)	1,50 [0,25; 8,92] 0,67 [0,11; 3,96] #	0,6558	0,0480	1,51 [0,25; 9,06]	0,3 % [-1,0 %; 1,6 %]
	Nicht-viszeral	3 / 157 (1,9 %)	0 / 159 (0,0 %)	0	n.e.		n.e.	-1,9 % [-4,1 %; 0,2 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Schweregrad gezählt.								
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar								
#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-99: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	5 / 291,35	1,7 [0,6; 4,0]	3 / 382,69	0,8 [0,2; 2,3]
	≥ 65	0 / 52,08	0,0 [0,0; 7,1]	0 / 41,86	0,0 [0,0; 8,8]
Altersgruppe	< 65	5 / 291,35	1,7 [0,6; 4,0]	3 / 382,69	0,8 [0,2; 2,3]
	65-74	0 / 39,98	0,0 [0,0; 9,2]	0 / 36,69	0,0 [0,0; 10,1]
	≥ 75	0 / 12,10	0,0 [0,0; 30,5]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]
Rasse	Kaukasisch	4 / 253,67	1,6 [0,4; 4,0]	0 / 315,44	0,0 [0,0; 1,2]
	Asiatisch	1 / 68,60	1,5 [0,0; 8,1]	2 / 70,29	2,9 [0,3; 10,3]
	Weitere	0 / 21,16	0,0 [0,0; 17,4]	1 / 38,81	2,6 [0,1; 14,4]
Region	USA	0 / 82,90	0,0 [0,0; 4,5]	1 / 111,26	0,9 [0,0; 5,0]
	West-Europa	2 / 103,52	1,9 [0,2; 7,0]	0 / 138,94	0,0 [0,0; 2,7]
	Asien	1 / 61,21	1,6 [0,0; 9,1]	2 / 64,94	3,1 [0,4; 11,1]
	Weitere	2 / 95,80	2,1 [0,3; 7,5]	0 / 109,40	0,0 [0,0; 3,4]
Art der Erkrankung	Viszeral *	2 / 208,57	1,0 [0,1; 3,5]	3 / 273,72	1,1 [0,2; 3,2]
	Nicht-viszeral	3 / 134,86	2,2 [0,5; 6,5]	0 / 150,83	0,0 [0,0; 2,5]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 5 in der Gesamtpopulation.

Für diesen Endpunkt sind über alle Subgruppen hinweg keine Interaktionentestergebnisse vorhanden, die einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnten.

Zudem sind für die wenigen Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Rasse
  - Wenige Daten vorhanden
- Art der Erkrankung
  - Wenige Daten vorhanden

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.2.4.8 < Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen >– RCT

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Gesamtpopulation**

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Hepatotoxizität								
Alters-gruppe	< 65	106 / 415(25,5 %)	142 / 426 (33,3 %)	1,31 [1,06; 1,61] 0,77 [0,62; 0,95] #	0,0139	0,1766	1,46 [1,08; 1,97]	7,8 % [1,7 %; 13,9 %]
	≥ 65	22 / 73 (30,1 %)	17 / 64 (26,6 %)	0,88 [0,52; 1,51]	0,6447		0,84 [0,40; 1,77]	-3,6 % [-18,7-; 11,5 %]
Alters-gruppe	< 65	106 / 415 (25,5 %)	142 / 426 (33,3 %)	1,305 [1,06; 1,61] 0,77 [0,62; 0,95] #	0,0139		1,46 [1,08; 1,97]	7,8 % [1,7 %; 13,9 %]
	65-74	16 / 59 (27,1 %)	15 / 53 (28,3 %)	1,04 [0,57, 1,90] 0,96 [0,53; 1,74] #	0,8888	0,1824	1,06 [0,46; 2,43]	1,2 % [-15,4 %; 17,8 %] -24,7 % [-59,2 %; 9,8 %]
	≥ 75	6 / 14 (42,9 %)	2 / 11 (18,2 %)	0,42 [0,11; 1,71]	0,2273		0,30 [0,05; 1,91]	
Rasse	Kaukasisch	93 / 367 (25,3 %)	110 / 355 (31,0 %)	1,22 [0,97; 1,55] 0,82 [0,65; 1,03] #	0,0926	0,8746	1,32 [0,96; 1,83]	5,6 % [-0,9 %; 12,2]
	Asiatisch	25 / 85 (29,4 %)	32 / 92 (34,8 %)	1,18 [0,77; 1,82] 0,85 [0,55; 1,30] #	0,4468		1,28 [0,68; 2,41]	5,4 % [-8,4 %; 19,1 %]
	Weitere	10 / 36 (27,8 %)	17 / 43 (39,5 %)	1,42 [0,75; 2,71] 0,70 [0,37; 1,34] #	0,2824		1,70 [0,66; 4,40]	11,8 % [-8,9 %; 32,4 %]
Region	USA	37 / 132 (28,0 %)	46 / 133 (34,6 %)	1,23 [0,86; 1,77] 0,81 [0,57; 1,16] #	0,252	0,5627	1,36 [0,81; 2,29]	6,6 % [-4,6 %; 17,7 %]
	West-Europa	35 / 159 (22,0 %)	51 / 157 (32,5 %)	1,48 [1,02; 2,14] 0,68 [0,47; 0,98] #	0,0389		1,701 [1,03; 2,82]	10,5 % [0,7 %; 20,2 %]
	Asien	23 / 75 (30,7 %)	30 / 80 (37,5 %)	1,22 [0,79; 1,90] 0,82 [0,53; 1,27] #	0,3729		1,36 [0,70; 2,65]	6,8 % [-8,0 %; 21,7 %]
	Weitere	33 / 122 (27,0 %)	32 / 120 (26,7 %)	0,99 [0,65; 1,49]	0,9465		0,98 [0,56; 1,73]	-0,4 % [-11,6 %; 10,8 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Art der Erkran-kung	Viszeral*	90 / 331 (27,2 %)	103 / 331 (31,1 %)	1,14 [0,90; 1,45] 0,87 [0,69; 1,11] #	0,2671	0,2578	1,21 [0,87; 1,69]	3,9 % [-3,0 %; 10,8 %]
	Nicht-viszeral	38 / 157 (24,2 %)	56 / 159 (35,2 %)	1,46 [1,03; 2,06] 0,69 [0,49; 0,97] #	0,0346		1,70 [1,04; 2,78]	11,0 % [1,0 %; 21,0 %]
Kardiale Dysfunktion								
Alters-gruppe	< 65	11 / 415 (2,7 %)	4 / 426 (0,9 %)	0,35 [0,11; 1,10]	0,0735	0,4477	0,35 [0,11; 1,10]	-1,7 % [-3,5 %; 0,1 %]
	≥ 65	1 / 73 (1,4 %)	1 / 64 (1,6 %)	1,14 [0,07; 17,87] 0,88 [0,06; 13,73] #	0,9253		1,14 [0,07; 18,65]	0,2 % [-3,8 %; 4,2 %]
Alters-gruppe	< 65	11 / 415 (2,7 %)	4 / 426 (0,9 %)	0,35 [0,11; 1,10]	0,0735	0,1923	0,35 [0,11; 1,10]	-1,7 % [-3,5 %; 0,1 %]
	65-74	0 / 59 (0,0 %)	1 / 53 (1,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,9 % [-1,8 %; 5,5 %]
	≥ 75	1 / 14 (7,1 %)	0 / 11 (0,0 %)	0,0	n.e.		n.e.	-7,1 % [-20,6 %; 6,3 %]
Rasse	Kaukasisch	8 / 367 (2,2 %)	4 / 355 (1,1 %)	0,52 [0,16; 1,70]	0,2776	0,6017	0,51 [0,15; 1,71]	-1,1 % [-2,9 %; 0,8 %]
	Asiatisch	1 / 85 (1,2 %)	0 / 92 (0,0 %)	0,0			n.e.	-1,2 % [-3,5 %; 1,1 %]
	Weitere	3 / 36 (8,3 %)	1 / 43 (2,3 %)	0,28 [0,03; 2,57]	0,2597		0,26 [0,03; 2,64]	-6,0 % [-16,1 %; 4,1 %]
Region	USA	6 / 132 (4,5 %)	2 / 133 (1,5 %)	0,33 [0,07; 1,61]	0,1706	0,5597	0,32 [0,06; 1,62]	-3,0 % [-7,2 %; 1,1 %]
	West-Europa	2 / 159 (1,3 %)	0 / 157 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-1,3 % [-3,0 %; 0,5 %]
	Asien	0 / 75 (0,0 %)	0 / 80 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	4 / 122 (3,3 %)	3 / 120 (2,5 %)	0,76 [0,17; 3,34]	0,7187		0,76 [0,17; 3,45]	-0,8 % [-5,0 %; 3,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	5 / 331 (1,5 %)	3 / 331 (0,9 %)	0,60 [0,15; 2,49]	0,4818	0,4704	0,60 [0,14; 2,52]	-0,6 % [-2,3 %; 1,1 %]
	Nicht-viszeral	7 / 157 (4,5 %)	2 / 159 (1,3 %)	0,28 [0,06; 1,34]	0,1109		0,27 [0,06; 1,34]	-3,2 % [-6,9 %; 0,5 %]
Periphere Neuropathie								
Alters-gruppe	< 65	81 / 415 (19,5 %)	109 / 426 (25,6 %)	1,31 [1,02; 1,69] 0,76 [0,59; 0,98] #	0,0365	0,3337	1,42 [1,02; 1,96]	6,1 % [0,4 %; 11,7 %]
	≥ 65	11 / 73 (15,1 %)	18 / 64 (28,1 %)	1,87 [0,95; 3,65] 0,54 [0,27; 1,05] #	0,0683		2,21 [0,95; 5,12]	13,1 % [-0,7 %; 26,8 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n / N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n / N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	81 / 415 (19,5 %)	109 / 426 (25,6 %)	1,31 [1,02; 1,69] 0,76 [0,59; 0,98] #	0,0365	0,1572	1,42 [1,02; 1,96]	6,1 % [0,4 %; 11,7 %]
	65-74	6 / 59 (10,2 %)	15 / 53 (28,3 %)	2,78 [1,17; 6,65] 0,36 [0,15; 0,86] #	0,0213		3,49 [1,24; 9,81]	18,1 % [3,8 %; 32,5 %]
	≥ 75	5 / 14 (35,7 %)	3 / 11 (27,3 %)	0,76 [0,23; 2,52]	0,658		0,68 [0,12; 3,77]	-8,4 % [-44,8 %; 27,9 %]
Rasse	Kaukasisch	65 / 367 (17,7 %)	96 / 355 (27,0 %)	1,53 [1,16; 2,02] 0,65 [0,50; 0,87] #	0,0029	0,2398	1,72 [1,21; 2,46]	9,3 % [3,3 %; 15,4 %]
	Asiatisch	13 / 85 (15,3 %)	17 / 92 (18,5 %)	1,21 [0,63; 2,34] 0,83 [0,43; 1,60] #	0,5739		1,26 [0,57; 2,77]	3,2 % [-7.8 %; 14,2 %]
	Weitere	14 / 36 (38,9 %)	14 / 43 (32,6 %)	0,84 [0,46; 1,52]	0,5576		0,76 [0,30; 1,91]	-6,3 % [-27,5 %; 14,9 %]
Region	USA	39 / 132 (29,5 %)	37 / 133 (27,8 %)	0,94 [0,64; 1,38]	0,7562	0,1062	0,92 [0,54; 1,57]	-1,7 % [-12,6 %; 9,2 %]
	West-Europa	25 / 159 (15,7 %)	48 / 157 (30,6 %)	1,94 [1,27; 2,99] 0,51 [0,33; 0,79] #	0,0024		2,36 [1,37; 4,07]	14,8 % [5,7 %; 24,0 %]
	Asien	11 / 75 (14,7 %)	16 / 80 (20,0 %)	1,36 [0,68; 2,75] 0,73 [0,36; 1,48] #	0,3852		1,46 [0,63; 3,38]	5,3 % [-6,5 %; 17,2 %]
	Weitere	17 / 122 (13,9 %)	26 / 120 (21,7 %)	1,56 [0,89; 2,71] 0,64 [0,37; 1,12] #	0,1203		1,71 [0,87; 3,34]	7,7 % [-1,9 %; 17,3 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	69 / 331 (20,8 %)	89 / 331 (26,9 %)	1,29 [0,98; 1,70] 0,78 [0,59; 1,02] #	0,0697	0,4324	1,40 [0,98; 2,00]	6,0 % [-0,4 %; 12,5 %]
	Nicht-viszeral	23 / 157 (14,6 %)	38 / 159 (23,9 %)	1,63 [1,02; 2,61] 0,61 [0,38; 0,98] #	0,0406		1,83 [1,03; 3,25]	9,2 % [0,6 %; 17,9 %]
Thrombozytopenie								
Alters-gruppe	<65	14 / 415 (3,4 %)	133 / 426 (31,2 %)	9,26 [5,43; 15,78] 0,11 [0,06; 0,18] #	<0,0001	0,6514	13,00 [7,35; 23,01]	27,8 % [23,1 %; 32,6 %]
	≥65	2 / 73 (2,7 %)	22 / 64 (34,4 %)	12,55 [3,07; 51,29] 0,08 [0,02; 0,33] #	0,0004		18,60 [4,16; 83,09]	31,6 % [19,4 %; 43,9 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Alters-gruppe	<65	14 / 415 (3,4 %)	133 / 426 (31,2 %)	9,26 [5,43; 15,78] 0,11 [0,06; 0,18] #	< 0,0001		13,00 [7,35; 23,01]	27,8 % [23,1 %; 32,6 %]
	65-74	1 / 59 (1,7 %)	19 / 53 (35,8 %)	21,15 [2,93; 152,6] 0,05 [0,01; 0,34] #	0,0025	0,4751	32,41 [4,15; 253,0]	34,2 % [20,8 %; 47,5 %]
	≥75	1 / 14 (7,1 %)	3 / 11 (27,3 %)	3,82 [0,46; 31,84] 0,26 [0,03; 2,18] #	0,2157		4,88 [0,43; 55,29]	20,1 % [-9,4 %; 49,7 %]
Rasse	Kaukasisch	13 / 367 (3,5 %)	90 / 355 (25,4 %)	7,16 [4,08, 12,57] 0,14 [0,08; 0,25] #	< 0,0001		9,25 [5,06; 16,9]	21,8 % [16,9 %; 26,7 %]
	Asiatisch	2 / 85 (2,4 %)	48 / 92 (52,2 %)	22,17 [5,56; 88,44] 0,05 [0,01; 0,18] #	< 0,0001	0,0702	45,27 [10,50; 195,1]	49,8 % [39,1 %; 60,5 %]
	Weitere	1 / 36 (2,8 %)	17 / 43 (93,5 %)	14,23 [1,99; 101,8] 0,07 [0,01; 0,50] #	0,0082		22,88 [2,86; 183,1]	36,8 % [21,2 %; 52,3 %]
Region	USA	7 / 132 (5,3 %)	41 / 133 (30,8 %)	5,81 [2,71; 12,49] 0,17 [0,08; 0,37] #	< 0,0001		7,96 [3,42; 18,54]	25,5 % [16,8 %; 34,3 %]
	West-Europa	3 / 159 (1,9 %)	37 / 157 (23,6 %)	12,49 [3,93; 39,67] 0,08 [0,03; 0,25] #	< 0,0001		16,03 [4,83; 53,25]	21,7 % [14,7 %; 28,6 %]
	Asien	2 / 75 (2,7 %)	43 / 80 (53,8 %)	20,16 [5,06; 80,31] 0,05 [0,01; 0,20] #	< 0,0001	0,2036	42,42 [9,74; 184,8]	51,1 % [39,6 %; 62,6 %]
	Weitere	4 / 122 (3,3 %)	34 / 120 (28,3 %)	8,64 [3,16; 23,61] 0,12 [0,04; 0,32] #	< 0,0001		11,66 [3,99; 34,09]	25,1 % [16,4 %; 33,7 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	11 / 331 (3,3 %)	104 / 331 (31,4 %)	9,46 [5,18; 17,27] 0,11 [0,06; 0,19] #	< 0,0001		13,33 [7,00; 25,38]	28,1 % [22,7 %; 33,5 %]
	Nicht-viszeral	5 / 157 (3,2 %)	51 / 159 (32,1 %)	10,07 [4,13; 24,57] 0,10 [0,04; 0,24] #	< 0,0001	0,8988	14,36 [5,55; 37,16]	28,9 % [21,1 %; 36,6 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n / N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n / N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Blutungen								
Alters-gruppe	< 65	72 / 415 (17,3 %)	143 / 426 (33,6 %)	1,94 [1,51; 2,48] 0,52 [0,40; 0,66] #	< 0,0001	0,5323	2,41 [1,74; 3,33]	16,2 % [10,4 %; 22,0 %]
	≥ 65	9 / 73 (12,3 %)	20 / 64 (31,3 %)	2,54 [1,24; 5,16] 0,39 [0,19; 0,80] #	0,0104		3,23 [1,35; 7,76]	18,9 % [5,3 %; 32,6 %]
Alters-gruppe	< 65	72 / 415 (17,3 %)	143 / 426 (33,6 %)	1,94 [1,51, 2,48] 0,52 [0,40; 0,66] #	< 0,0001	0,6005	2,41 [1,74; 3,33]	16,2 % [10,4 %; 22,0 %]
	65-74	8 / 59 (13,6 %)	16 / 53 (30,2 %)	2,23 [1,04; 4,78] 0,45 [0,21; 0,96] #	0,0399		2,76 [1,07; 7,12]	16,6 % [1,5 %; 31,8 %]
	≥ 75	1 / 14 (7,1 %)	4 / 11 (36,4 %)	5,09 [0,66; 39,31] 0,20 [0,03; 1,52] #	0,1186		7,43 [0,69; 79,96]	29,2 % [-2,2 %; 60,7 %]
Rasse	Kaukasisch	61 / 367 (16,6 %)	109 / 355 (30,7 %)	1,85 [1,40, 2,44] 0,54 [0,41; 0,71] #	< 0,0001	0,4635	2,22 [1,56; 3,17]	14,1 % [8,0 %; 20,2 %]
	Asiatisch	14 / 85 (16,5 %)	35 / 92 (38,0 %)	2,31 [1,34; 3,98] 0,43 [0,25; 0,75] #	0,0026		3,11 [1,53; 6,34]	21,6 % [8,9 %; 34,2 %]
	Weitere	6 / 36 (16,7 %)	19 / 43 (44,2 %)	2,65 [1,19, 5,92] 0,38 [0,17; 0,84] #	0,0175		3,96 [1,37; 11,46]	27,5 % [8,3 %; 46,7 %]
Region	USA	17 / 132 (12,9 %)	49 / 133 (36,8 %)	2,86 [1,74; 4,70] 0,35 [0,21; 0,57] #	< 0,0001	0,2914	3,95 [2,12; 7,33]	24,0 % [14,0 %; 34,0 %]
	West-Europa	30 / 159 (18,9 %)	47 / 157 (29,9 %)	1,59 [1,06; 2,37] 0,63 [0,42; 0,94] #	0,0242		1,84 [1,09; 3,10]	11,1 % [1,7 %; 20,5 %]
	Asien	14 / 75 (18,7 %)	31 / 80 (38,8 %)	2,08 [1,20; 3,59] 0,48 [0,28; 0,83] #	0,0089		2,76 [1,32; 5,75]	20,1 % [6,2 %; 33,9 %]
	Weitere	20 / 122 (16,4 %)	36 / 120 (30,0 %)	1,83 [1,13; 2,97] 0,55 [0,34; 0,89] #	0,0146		2,19 [1,18; 4,06]	13,6 % [3,1 %; 24,1 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n / N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n / N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Interaktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	56 / 331 (16,9 %)	111 / 331 (33,5 %)	1,98 [1,49; 2,63] 0,50 [0,38; 0,67] #	< 0,0001	0,9163	2,48 [1,72; 3,58]	16,6 % [10,1 %; 23,1 %]
	Nicht-viszeral	25 / 157 (15,9 %)	52 / 159 (32,7 %)	2,05 [1,35; 3,14] 0,49 [0,32; 0,74] #	0,0009		2,57 [1,49; 4,41]	16,8 % [7,5 %; 26,1 %]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen								
Altersgruppe	< 65	0 / 415 (0,0 %)	20 / 426 (4,7 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,7 % [2,7 %; 6,7 %]
	≥ 65	0 / 73 (0,0 %)	1 / 64 (1,6 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,6 % [-1,5 %; 4,6 %]
Altersgruppe	< 65	0 / 415 (0,0 %)	20 / 426 (4,7 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,7 % [2,7 %; 6,7 %]
	65-74	0 / 59 (0,0 %)	1 / 53 (1,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,9 % [-1,8 %; 5,5 %]
	≥ 75	0 / 14 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	0 / 376 (0,0 %)	11 / 355 (3,1 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	3,1 % [1,3 %; 4,9 %]
	Asiatisch	0 / 85 (0,0 %)	6 / 92 (6,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	6,5 % [1,5 %; 11,6 %]
	Weitere	0 / 36 (0,0 %)	4 / 43 (9,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	9,3 % [0,6 %; 18,0 %]
Region	USA	0 / 132 (0,0 %)	7 / 133 (5,3 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5,3 % [1,5 %; 9,1 %]
	West-Europa	0 / 159 (0,0 %)	3 / 157 (1,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,9 % [-0,2 %; 4,1 %]
	Asien	0 / 75 (0,0 %)	6 / 80 (7,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	7,5 % [1,7 %; 13,3 %]
	Weitere	0 / 122 (0,0 %)	5 / 120 (4,2 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,2 % [0,6 %; 7,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 331 (0,0 %)	16 / 331 (4,8 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,8 % [2,5 %; 7,1 %]
	Nicht-viszeral	0 / 157 (0,0 %)	5 / 159 (3,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,1 % [0,4 %; 5,9 %]
Pneumonitis								
Altersgruppe	< 65	4 / 415 (1,0 %)	5 / 426 (1,2 %)	1,22 [0,33; 4,50] 0,82 [0,22; 3,04] #	0,7678	0,0694	1,22 [0,33; 4,58]	0,2 % [-1,2 %; 1,6 %]
	≥ 65	0 / 73 (0,0 %)	3 / 64 (4,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,7 % [-0,5 %; 9,9 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Alters-gruppe	< 65	4 / 415 (1,0 %)	5 / 426 (1,2 %)	1,22 [0,33; 4,50] 0,82 [0,22; 3,04] [#]	0,7678	0,196	1,22 [0,33; 4,58]	0,2 % [-1,2 %; 1,6 %]
	65-74	0 / 59 (0,0 %)	3 / 53 (5,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	5,7 % [-0,6 %; 11,9 %]
	≥ 75	0 / 14 (0,0 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	2 / 367 (0,5 %)	6 / 355 (1,7 %)	3,10 [0,63; 15,26] 0,32 [0,07; 1,59] [#]	0,1639	0,6391	3,14 [0,63; 15,65]	1,1 % [-0,4 %; 2,7 %]
	Asiatisch	2 / 85 (2,4 %)	2 / 92 (2,2 %)	0,92 [0,13; 6,41]	0,9362		0,92 [0,13; 6,70]	-0,2 % [-4,6 %; 4,2 %]
	Weitere	0 / 36 (0,0 %)	0 / 43 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	0 / 132 (0,0 %)	1 / 133 (0,8 %)	n.e.	n.e.	0,5608	n.e.	0,8 % [-0,7 %; 2,2 %]
	West-Europa	1 / 159 (0,6 %)	4 / 157 (2,5 %)	4,05 [0,46; 35,84] 0,25 [0,03; 2,18] [#]	0,2085		4,13 [0,46; 37,38]	1,9 % [-0,8 %; 4,7 %]
	Asien	2 / 75 (2,7 %)	2 / 80 (2,5 %)	0,94 [0,14; 6,49]	0,9479		0,94 [0,13; 6,82]	-0,2 % [-5,2 %; 4,8 %]
	Weitere	1 / 122 (0,8 %)	1 / 120 (0,8 %)	1,02 [0,06; 16,07] 0,98 [0,06; 15,55]	0,9906		1,02 [0,06; 16,44]	0,0 % [-2,3 %; 2,3 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	2 / 331 (0,6 %)	5 / 331 (1,5 %)	2,50 [0,49; 12,79] 0,40 [0,08; 2,05] [#]	0,2714	0,6724	2,52 [0,49; 13,10]	0,9 % [-0,7 %; 2,5 %]
	Nicht-viszeral	2 / 157 (1,3 %)	3 / 159 (1,9 %)	1,48 [0,25; 8,74] 0,68 [0,11; 3,99] [#]	0,6646		1,49 [0,25; 9,04]	0,6 % [-2,1 %; 3,4 %]
Hypokaliämie								
Alters-gruppe	< 65	37 / 415 (8,9 %)	45 / 426 (10,6 %)	1,19 [0,78; 1,79] 0,84 [0,56; 1,28] [#]	0,4214	0,1218	1,21 [0,76; 1,91]	1,6 % [-2,4 %; 5,7 %]
	≥ 65	11 / 73 (15,1 %)	5 / 64 (7,8 %)	0,52 [0,19; 1,41]	0,199		0,48 [0,16; 1,46]	-7,3 % [-17,8 %; 3,3 %]
Alters-gruppe	< 65	37 / 415 (8,9 %)	45 / 426 (10,6 %)	1,19 [0,78; 1,79] 0,84 [0,56; 1,28] [#]	0,4214	0,2993	1,21 [0,76; 1,91]	1,6 % [-2,4 %; 5,7 %]
	65-74	8 / 59 (13,6 %)	4 / 53 (7,5 %)	0,56 [0,18; 1,74]	0,3144		0,52 [0,15; 1,84]	-6,0 % [-17,3 %; 5,3 %]
	≥ 75	3 / 14 (21,4 %)	1 / 11 (9,1 %)	0,42 [0,05; 3,54]	0,4281		0,37 [0,03; 4,12]	-12,3 % [39,7 %;15,1 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Rasse	Kaukasisch	38 / 367 (10,4 %)	35 / 355 (9,9 %)	0,95 [0,62; 1,47]	0,8254		0,95 [0,58; 1,54]	-0,5 % [-4,9 %; 3,9 %]
	Asiatisch	5 / 85 (5,9 %)	5 / 92 (5,4 %)	0,92 [0,28; 3,08]	0,8975	0,5543	0,92 [0,26; 3,30]	-0,4 % [-7,3 %; 6,4 %]
	Weitere	5 / 36 (13,9 %)	10 / 43 (23,3 %)	1,67 [0,63; 4,45] 0,60 [0,22; 1,59] #	0,3016		1,88 [0,58; 6,12]	9,4 % [-7,6 %; 26,3 %]
Region	USA	26 / 132 (19,7 %)	34 / 133 (25,6 %)	1,30 [0,83; 2,04] 0,77 [0,49; 1,21] #	0,2564		1,40 [0,78; 2,50]	5,9 % [-4,2 %; 15,9 %]
	West-Europa	6 / 159 (3,8 %)	9 / 157 (5,7 %)	1,52 [0,55; 4,17] 0,66 [0,24; 1,81] #	0,4168	0,0675	1,55 [0,54; 4,46]	2,0 % [-2,7 %; 6,6 %]
	Asien	5 / 75 (6,7 %)	4 / 80 (5,0 %)	0,75 [0,21; 2,69]	0,6587		0,74 [0,19; 2,86]	-1,7 % [-9,1 %; 5,7 %]
	Weitere	11 / 122 (9,0 %)	3 / 120 (2,5 %)	0,28 [0,08; 0,97]	0,0445		0,26 [0,07; 0,95]	-6,5 % [-12,3 %; -0,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	30 / 331 (9,1 %)	35 / 331 (10,6 %)	1,17 [0,73; 1,85] 0,86 [0,54; 1,36] #	0,5143	0,3899	1,19 [0,71; 1,98]	1,5 % [-3,0 %; 6,0 %]
	Nicht-viszeral	18 / 157 (11,5 %)	15 / 159 (9,4 %)	0,82 [0,43; 1,57]	0,5558		0,80 [0,39; 1,66]	-2,0 % [-8,8 %; 4,7 %]
Nierenerkrankungen								
Alters-gruppe	< 65	25 / 415 (6,0 %)	18 / 426 (4,2 %)	0,70 [0,39; 1,27]	0,2392	0,188	0,69 [0,37; 1,28]	-1,8 % [-4,8 %; 1,2 %]
	≥ 65	3 / 73 (4,1 %)	5 / 64 (7,8 %)	1,90 [0,47; 7,64] 0,53 [0,13; 2,11] #	0,3655		1,98 [0,45; 8,62]	3,7 % [-4,3 %; 11,7 %]
Alters-gruppe	< 65	25 / 415 (6,0 %)	18 / 426 (4,2 %)	0,70 [0,39; 1,27]	0,2392		0,69 [0,37; 1,28]	-1,8 % [-4,8 %; 1,2 %]
	65-74	3 / 59 (5,1 %)	4 / 53 (7,5 %)	1,48 [0,35; 6,33] 0,67 [0,16; 2,87] #	0,5935	0,2395	1,52 [0,33; 7,15]	2,5 % [-6,6 %; 11,5 %]
	≥ 75	0 / 14 (0,0 %)	1 / 11 (9,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	9,1 % [-7,9 %; 26,1 %]
Rasse	Kaukasisch	22 / 367 (6,0 %)	16 / 355 (4,5 %)	0,75 [0,40; 1,41]	0,3728		0,74 [0,38; 1,43]	-1,5 % [-4,7 %; 1,8 %]
	Asiatisch	3 / 85 (3,5 %)	4 / 92 (4,3 %)	1,23 [0,28; 5,35] 0,81 [0,19; 3,52] #	0,7806	0,8281	1,24 [0,27; 5,72]	0,8 % [-4,9 %; 6,5 %]
	Weitere	3 / 36 (8,3 %)	3 / 43 (7,0 %)	0,84 [0,18; 3,90]	0,8208		0,83 [0,16; 4,36]	-1,4 % [-13,2 %; 10,5 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n / N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n / N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Region	USA	10 / 132 (7,6 %)	8 / 133 (6,0 %)	0,79 [0,32; 1,95]	0,6146		0,78 [0,30; 2,04]	-1,6 % [-7,6 %; 4,5 %]
	West-Europa	13 / 159 (8,2 %)	8 / 157 (5,1 %)	0,62 [0,27; 1,46]	0,2771		0,60 [0,24; 1,50]	-3,1 % [-8,6 %; 2,4 %]
	Asien	3 / 75 (4,0 %)	4 / 80 (5,0 %)	1,25 [0,29; 5,40] 0,80 [0,19; 3,46] #	0,765	0,7432	1,26 [0,27; 5,84]	1,0 % [-5,5 %; 7,5 %]
	Weitere	2 / 122 (1,6 %)	3 / 120 (2,5 %)	1,53 [0,26; 8,97] 0,66 [0,11; 3,85] #	0,6406		1,54 [0,25; 9,38]	0,9 % [-2,7 %; 4,4 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	18 / 331 (5,4 %)	16 / 331 (4,8 %)	0,89 [0,46; 1,71]	0,7249	0,6656	0,88 [0,44; 1,76]	-0,6 % [-4,0 %; 2,8 %]
	Nicht-viszeral	10 / 157 (6,4 %)	7 / 159 (4,4 %)	0,69 [0,27; 1,77]	0,4414		0,68 [0,25; 1,83]	-2,0 % [-6,9 %; 3,0 %]
Sehstörungen								
Alters-gruppe	< 65	9 / 415 (2,2 %)	33 / 426 (7,7 %)	3,57 [1,73; 7,37] 0,28 [0,14; 0,58] #	0,0006	0,4514	3,79 [1,79; 8,02]	5,6 % [2,7 %; 8,5 %]
	≥ 65	2 / 73 (2,7 %)	3 / 64 (4,7 %)	1,71 [0,30; 9,92] 0,58 [0,10; 3,39] #	0,5492		1,75 [0,28; 10,79]	1,9 % [-4,4 %; 8,3 %]
Alters-gruppe	< 65	9 / 415 (2,2 %)	33 / 426 (7,7 %)	3,57 [1,73; 7,37] 0,28 [0,14; 0,58] #	0,0006		3,79 [1,79; 8,02]	5,6 % [2,7 %; 8,5 %]
	65-74	1 / 59 (1,7 %)	2 / 53 (3,8 %)	2,23 [0,21; 23,86] 0,45 [0,04; 4,81] #	0,5083	0,7435	2,28 [0,20; 25,83]	2,1 % [-4,0 %; 8,2 %]
	≥ 75	1 / 14 (7,1 %)	1 / 11 (9,1 %)	1,27 [0,09; 18,14] 0,79 [0,06; 11,20] #	0,8588		1,30 [0,07; 23,43]	1,9 % [-19,7 %; 23,6 %]
Rasse	Kaukasisch	10 / 367 (2,7 %)	27 / 355 (7,6 %)	2,79 [1,37; 5,68] 0,36 [0,18; 0,73] #	0,0046	0,4041	2,94 [1,40; 6,17]	4,9 % [1,7 %; 8,1 %]
	Asiatisch	1 / 85 (1,2 %)	6 / 92 (6,5 %)	5,54 [0,68; 45,10] 0,18 [0,02; 1,47] #	0,1093		5,86 [0,69; 49,72]	5,3 % [-0,2 %; 10,9 %]
	Weitere	0 / 36 (0,0 %)	3 / 43 (7,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	7,0 % [-0,6 %; 14,6 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Region	USA	4 / 132 (3,0 %)	18 / 133 (13,5 %)	4,47 [1,55; 12,84] 0,22 [0,08; 0,64] #	0,0055		5,01 [1,65; 15,23]	10,5 % [4,0 %; 17,0 %]
	West-Europa	4 / 159 (2,5 %)	9 / 157 (5,7 %)	2,28 [0,72; 7,25] 0,44 [0,14; 1,40] #	0,163	0,7377	2,36 [0,71; 7,82]	3,2 % [-1,2 %; 7,6 %]
	Asien	1 / 75 (1,3 %)	5 / 80 (6,3 %)	4,69 [0,56; 39,20] 0,21 [0,03; 1,78] #	0,1539		4,93 [0,56; 43,25]	4,9 % [-1,0 %; 10,8 %]
	Weitere	2 / 122 (1,6 %)	4 / 120 (3,3 %)	2,03 [0,38; 10,89] 0,49 [0,09; 2,64] #	0,4073		2,07 [0,37; 11,51]	1,7 % [-2,2 %; 5,6 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	9 / 331 (2,7 %)	28 / 331 (8,5 %)	3,11 [1,49; 6,49] 0,32 [0,15; 0,67] #	0,0025	0,8052	3,31 [1,54; 7,12]	5,7 % [2,3 %; 9,2 %]
	Nicht-viszeral	2 / 157 (1,3 %)	8 / 159 (5,0 %)	3,95 [0,85; 18,31] 0,25 [0,05; 1,17] #	0,0792		4,11 [0,86; 19,65]	3,8 % [-0,1 %; 7,6 %]
Diarrhö								
Alters-gruppe	< 65	328 / 415 (79,0 %)	105 / 426 (24,6 %)	0,31 [0,26; 0,37]	<0,0001	0,5099	0,09 [0,06; 0,12]	-54,4 % [-60,1 %; -48,7 %]
	≥ 65	62 / 73 (84,9 %)	17 / 64 (26,6 %)	0,31 [0,21; 0,48]	<0,0001		0,06 [0,03; 0,15]	-58,4 % [-71,9 %; -44,8 %]
Alters-gruppe	< 65	328 / 415 (79,0 %)	105 / 426 (24,6 %)	0,31 [0,26; 0,37]	<0,0001	0,7385	0,09 [0,06; 0,12]	-54,4 % [-60,1 %; -48,7 %]
	65-74	49 / 59 (83,1 %)	13 / 53 (24,5 %)	0,30 [0,18; 0,48]	<0,0001		0,07 [0,03; 0,17]	-58,5 % [-73,6 %; -43,5 %]
	≥ 75	13 / 14 (92,9 %)	4 / 11 (36,4 %)	0,39 [0,18; 0,87]	0,0208		0,04 [0,00; 0,47]	-56,5 % [-88,0 %; -25,0 %]
Rasse	Kaukasisch	294 / 367 (80,1 %)	88 / 355 (24,8 %)	0,31 [0,26; 0,37]	<0,0001	0,9037	0,08 [0,06; 0,12]	-55,3 % [-61,4 %; -49,2 %]
	Asiatisch	67 / 85 (78,8 %)	21 / 92 (22,8 %)	0,29 [0,20; 0,43]	<0,0001		0,08 [0,04; 0,16]	-56,0 % [-68,2 %; -43,8 %]
	Weitere	29 / 36 (80,6 %)	13 / 43 (30,2 %)	0,38 [0,23; 0,61]	<0,0001		0,11 [0,04; 0,30]	-50,3 % [-69,2 %; -31,5 %]
Region	USA	117 / 132 (88,6 %)	35 / 133 (26,3 %)	0,30 [0,22; 0,40]	<0,0001	0,215	0,05 [0,02; 0,09]	-62,3 % [-71,6 %; -53,1 %]
	West-Europa	123 / 159 (77,4 %)	39 / 157 (24,8 %)	0,32 [0,24; 0,43]	<0,0001		0,10 [0,06; 0,16]	-52,5 % [-61,9 %; -43,1 %]
	Asien	57 / 75 (76,0 %)	17 / 80 (21,3 %)	0,28 [0,18; 0,43]	<0,0001		0,09 [0,04; 0,18]	-54,8 % [-67,9 %; -41,6 %]
	Weitere	93 / 122 (76,2 %)	31 / 120 (25,8 %)	0,34 [0,25; 0,47]	<0,0001		0,11 [0,06; 0,20]	-50,4 % [-61,3 %; -39,5 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Interaktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Art der Erkrankung	Viszeral*	255 / 331 (77,0 %)	79 / 331 (23,9 %)	0,31 [0,25; 0,38]	<0,0001	0,2003	0,09 [0,07; 0,13]	-53,2 % [-59,6 %; -46,7 %]
	Nicht-viszeral	135 / 157 (86,0 %)	43 / 159 (27,0 %)	0,32 [0,24; 0,41]	<0,0001		0,06 [0,03; 0,11]	-58,9 % [-67,7 %; -50,2 %]
Nausea								
Altersgruppe	< 65	188 / 415 (45,3 %)	178 / 426 (41,8 %)	0,92 [0,79; 1,08]	0,3039	0,1189	0,87 [0,66; 1,14]	-3,5 % [-10,2 %; 3,2 %]
	≥ 65	33 / 73 (45,2 %)	18 / 64 (28,1 %)	0,62 [0,39; 0,99]	0,0459		0,47 [0,23; 0,97]	-17,1 % [-32,9 %; -1,2 %]
Altersgruppe	< 65	188 / 415 (45,3 %)	178 / 426 (41,8 %)	0,92 [0,79; 1,08]	0,3039	0,2253	0,87 [0,66; 1,14]	-3,5 % [-10,2 %; 3,2 %]
	65-74	26 / 59 (44,1 %)	13 / 53 (24,5 %)	0,56 [0,32; 0,97]	0,0378		0,41 [0,18; 0,93]	-19,5 % [-36,7 %; -2,4 %]
	≥ 75	7 / 14 (50,0 %)	5 / 11 (45,5 %)	0,91 [0,40; 2,09]	0,8225		0,83 [0,17; 4,06]	-4,5 % [-43,9 %; 34,8 %]
Rasse	Kaukasisch	167 / 367 (45,5 %)	143 / 355 (40,3 %)	0,89 [0,75; 1,05]	0,1575	0,2011	0,81 [0,60; 1,09]	-5,2 % [-12,4 %; 2,0 %]
	Asiatisch	30 / 85 (35,3 %)	34 / 92 (37,0 %)	1,05 [0,71; 1,55] 0.96 [0.64; 1.41] #	0,8182		1,08 [0,58; 1,99]	1,7 % [-12,5 %; 15,8 %]
	Weitere	24 / 36 (66,7 %)	19 / 43 (44,2 %)	0,66 [0,44; 1,00]	0,048		0,40 [0,16; 0,99]	-22,5 % [-43,9 %; -1,1 %]
Region	USA	86 / 132 (65,2 %)	62 / 133 (46,6 %)	0,72 [0,57; 0,89]	0,0029	0,0131	0,47 [0,29; 0,77]	-18,5 % [-30,3 %; -6,8 %]
	West-Europa	61 / 159 (38,4 %)	71 / 157 (45,2 %)	1,18 [0,91; 1,53] 0.85 [0.65; 1.10] #	0,2179		1,33 [0,85; 2,08]	6,9 % [-4,0 %; 17,7 %]
	Asien	27 / 75 (36,0 %)	29 / 80 (36,3 %)	1,01 [0,66; 1,53] 0,99 [0,65; 1,51] #	0,9742		1,01 [0,53; 1,95]	0,3 % [-14,9 %; 15,4 %]
	Weitere	47 / 122 (38,5 %)	34 / 120 (28,3 %)	0,74 [0,51; 1,06]	0,0964		0,63 [0,37; 1,08]	-10,2 % [-22,0 %; 1,6 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	157 / 331 (47,4 %)	134 / 331 (40,5 %)	0,85 [0,72; 1,02]	0,0727	0,4534	0,75 [0,55; 1,03]	-6,9 % [-14,5 %; 0,6 %]
	Nicht-viszeral	64 / 157 (40,8 %)	62 / 159 (39,0 %)	0,96 [0,73; 1,25]	0,7479		0,93 [0,59; 1,46]	-1,8 % [-12,6 %; 9,0 %]
Fatigue								

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Alters-gruppe	< 65	113 / 415 (27,2 %)	156 / 426 (36,6 %)	1,35 [1,10; 1,64] 0,74 [0,61; 0,91] #	0,0038	0,3539	1,54 [1,15; 2,07]	9,4 % [3,1 %; 15,7 %]
	≥ 65	25 / 73 (34,2 %)	23 / 64 (35,9 %)	1,05 [0,67; 1,66] 0,95 [0,60; 1,50] #	0,8359		1,08 [0,53; 2,18]	1,7 % [-14,3 %; 17,7 %]
Alters-gruppe	< 65	113 / 415 (27,2 %)	156 / 426 (36,6 %)	1,35 [1,10; 1,64] 0,74 [0,61; 0,91] #	0,0038	0,6848	1,54 [1,15; 2,07]	9,4 % [3,1 %; 15,7 %]
	65-74	18 / 59 (30,5 %)	17 / 53 (32,1 %)	1,05 [0,61; 1,82] 0,95 [0,55; 1,65] #	0,8582		1,08 [0,48; 2,39]	1,6 % [-15,6 %; 18,8 %]
	≥ 75	7 / 14 (50,0 %)	6 / 11 (54,5 %)	1,09 [0,51; 2,31] 0,92 [0,43; 1,94] #	0,8206		1,20 [0,25; 5,84]	4,5 % [-34,8 %; 43,9 %]
Rasse	Kaukasisch	107 / 367 (29,2 %)	131 / 355 (36,9 %)	1,27 [1,03; 1,56] 0,79 [0,64; 0,97] #	0,0276	0,7525	1,42 [1,04; 1,94]	7,7 % [0,9 %; 14,6 %]
	Asiatisch	18 / 85 (21,2 %)	25 / 92 (27,2 %)	1,28 [0,76; 2,18] 0,78 [0,46; 1,32] #	0,3558		1,39 [0,69; 2,78]	6,0 % [-6,6 %; 18,6 %]
	Weitere	13 / 36 (36,1 %)	23 / 43 (53,5 %)	1,48 [0,88; 2,48] 0,68 [0,40; 1,13] #	0,1358		2,04 [0,82; 5,04]	17,4 % [-4,3 %; 39,0 %]
Region	USA	71 / 132 (53,8 %)	82 / 133 (61,7 %)	1,15 [0,93; 1,41] 0,87 [0,71; 1,07] #	0,1968	0,3077	1,38 [0,85; 2,25]	7,9 % [-4,0 %; 19,7 %]
	West-Europa	22 / 159 (13,8 %)	44 / 157 (28,0 %)	2,03 [1,28; 3,21] 0,49 [0,31; 0,78] #	0,0027		2,43 [1,37; 4,28]	14,2 % [5,3 %; 23,0 %]
	Asien	13 / 75 (17,3 %)	16 / 80 (20,0 %)	1,15 [0,60; 2,23] 0,87 [0,45; 1,68] #	0,6711		1,19 [0,53; 2,68]	2,7 % [-9,6 %; 14,9 %]
	Weitere	32 / 122 (26,2 %)	37 / 120 (30,8 %)	1,18 [0,79; 1,75] 0,85 [0,57; 1,27] #	0,4287		1,25 [0,72; 2,19]	4,6 % [-6,8 %; 16,0 %]

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n / N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n / N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	98 / 331 (29,6 %)	123 / 331 (37,2 %)	1,26 [1,01; 1,56] 0,80 [0,64; 0,99] [#]	0,0404	0,6786	1,41 [1,02; 1,95]	7,6 % [0,4 %; 14,7 %]
	Nicht-viszeral	40 / 157 (25,5 %)	56 / 159 (35,2 %)	1,38 [0,98; 1,94] 0,72 [0,51; 1,02] [#]	0,0624		1,59 [0,98; 2,58]	9,7 % [-0,3 %; 19,8 %]
Hand-Fuß-Syndrom								
Alters-gruppe	< 65	253 / 415 (61,0 %)	6 / 426 (1,4 %)	0,02 [0,01; 0,05]	<0,0001	0,5963	0,01 [0,00; 0,02]	-59,6 % [-64,4 %; -54,7 %]
	≥ 65	35 / 73 (47,9 %)	1 / 64 (1,6 %)	0,03 [0,01; 0,23]	0,0006		0,02 [0,00; 0,13]	-46,4 % [-58,2 %; -34,5 %]
Alters-gruppe	< 65	253 / 415 (61,0 %)	6 / 426 (1,4 %)	0,02 [0,01; 0,05]	<0,0001	0,7535	0,01 [0,00; 0,02]	-59,6 % [-64,4 %; -54,7 %]
	65-74	29 / 59 (49,2 %)	1 / 53 (1,9 %)	0,04 [0,01; 0,27]	0,0011		0,02 [0,00; 0,15]	-47,3 % [-60,5 %; -34,0 %]
	≥ 75	6 / 14 (42,9 %)	0 / 11 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-42,9 % [-68,8 %; -16,9 %]
Rasse	Kaukasisch	205 / 367 (55,9 %)	3 / 355 (0,8 %)	0,02 [0,01; 0,05]	< 0,0001	0,2587	0,01 [0,00; 0,02]	-55,0 % [-60,2 %; -49,8 %]
	Asiatisch	61 / 85 (71,8 %)	4 / 92 (4,3 %)	0,06 [0,02; 0,16]	< 0,0001		0,02 [0,01; 0,05]	-67,4 % [-77,9 %; -57,0 %]
	Weitere	22 / 36 (61,1 %)	0 / 43 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-61,1 % [-77,0 %; -45,2 %]
Region	USA	66 / 132 (50,0 %)	0 / 133 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,2056	n.e.	-50,0 % [-58,5 %; -41,5 %]
	West-Europa	90 / 159 (56,6 %)	2 / 157 (1,3 %)	0,02 [0,01; 0,09]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,04]	-55,3 % [-63,2 %; -47,4 %]
	Asien	54 / 75 (72,0 %)	4 / 80 (5,0 %)	0,07 [0,03; 0,18]	< 0,0001		0,02 [0,01; 0,06]	-67,0 % [-78,2 %; -55,8 %]
	Weitere	78 / 122 (63,9 %)	1 / 120 (0,8 %)	0,01 [0,00; 0,09]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,04]	-63,1 % [-71,8 %; -54,4 %]
Art der Erkran-kung	Viszeral*	188 / 331 (56,8 %)	7 / 331 (2,1 %)	0,04 [0,02; 0,08]	< 0,0001	0,0096	0,02 [0,01; 0,04]	-54,7 % [-60,2 %; -49,1 %]
	Nicht-viszeral	100 / 157 (63,7 %)	0 / 159 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-63,7 % [-71,2 %; -56,2 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss.

Para-meter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe. Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad. n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-101: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Gesamtpopulation** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse / Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Hepatotoxizität					
Altersgruppe	< 65	322 / 291,35	110,5 [98,8; 123,3]	712 / 382,69	186,1 [172,6; 200,2]
	≥ 65	61 / 52,08	117,1 [89,6; 150,4]	64 / 41,86	152,9 [117,8; 195,3]
Altersgruppe	< 65	322 / 291,35	110,5 [98,8; 123,3]	712 / 382,69	186,1 [172,6; 200,2]
	65-74	39 / 39,98	97,6 [69,4; 133,4]	55 / 36,69	149,9 [112,9; 195,1]
	≥ 75	22 / 12,10	181,8 [113,9; 275,2]	9 / 5,17	174,2 [79,7; 330,7]
Rasse	Kaukasisch	276 / 253,67	108,8 [96,3; 122,4]	579 / 315,44	183,6 [168,9; 199,1]
	Asiatisch	63 / 68,60	91,8 [70,6; 117,5]	114 / 70,29	162,2 [133,8; 194,8]
	Weitere	44 / 21,16	208,0 [151,1; 279,2]	83 / 38,81	213,8 [170,3; 265,1]
Region	USA	114 / 82,90	137,5 [113,4; 165,2]	228 / 111,26	204,9 [179,2; 233,3]
	West-Europa	101 / 103,52	97,6 [79,5; 118,6]	273 / 138,94	196,5 [173,9; 221,2]
	Asien	57 / 61,21	93,1 [70,5; 120,7]	104 / 64,94	160,2 [130,9; 194,1]
	Weitere	111 / 95,80	115,9 [95,3; 139,5]	171 / 109,40	156,3 [133,8; 181,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	240 / 208,57	115,1 [101,0; 130,6]	463 / 273,72	169,2 [154,1; 185,3]
	Nicht-viszeral	143 / 134,86	106,0 [89,4; 124,9]	313 / 150,83	207,5 [185,2; 231,8]
Kardiale Dysfunktion					
Altersgruppe	< 65	13 / 291,35	4,5 [2,4; 7,6]	7 / 382,69	1,8 [0,7; 3,8]
	≥ 65	1 / 52,08	1,9 [0,1; 10,7]	1 / 41,86	2,4 [0,1; 13,3]
Altersgruppe	< 65	13 / 291,35	4,5 [2,4; 7,6]	7 / 382,69	1,8 [0,7; 3,8]
	65-74	0 / 39,98	0,0 [0,0; 9,2]	1 / 36,69	2,7 [0,1; 15,2]
	≥ 75	1 / 12,10	8,3 [0,2; 46,0]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	9 / 253,67	3,6 [1,6; 6,7]	5 / 315,44	1,6 [0,5; 3,7]
	Asiatisch	1 / 68,60	1,5 [0,0; 8,1]	0 / 70,29	0,0 [0,0; 5,3]
	Weitere	4 / 21,16	18,9 [5,2; 48,4]	3 / 38,81	7,7 [1,6; 22,6]
Region	USA	7 / 82,90	8,4 [3,4; 17,4]	4 / 111,26	3,6 [1,0; 9,2]
	West-Europa	2 / 103,52	1,9 [0,2; 7,0]	0 / 138,94	0,0 [0,0; 2,7]
	Asien	0 / 61,21	0,0 [0,0; 6,0]	0 / 64,94	0,0 [0,0; 5,7]
	Weitere	5 / 95,80	5,2 [1,7; 12,2]	4 / 109,40	3,7 [1,0; 9,4]
Art der Erkrankung	Viszeral*	5 / 208,57	2,4 [0,8; 5,6]	5 / 273,72	1,8 [0,6; 4,3]
	Nicht-viszeral	9 / 134,86	6,7 [3,1; 12,7]	3 / 150,83	2,0 [0,4; 5,8]
Periphere Neuropathie					
Altersgruppe	< 65	134 / 291,35	46,0 [38,5; 54,5]	217 / 382,69	56,7 [49,4; 64,8]
	≥ 65	22 / 52,08	42,2 [26,5; 64,0]	35 / 41,86	83,6 [58,2; 116,3]
Altersgruppe	< 65	134 / 291,35	46,0 [38,5; 54,5]	217 / 382,69	56,7 [49,4; 64,8]
	65-74	7 / 39,98	17,5 [7,0; 36,1]	31 / 36,69	84,5 [57,4; 119,9]
	≥ 75	15 / 12,10	123,9 [69,4; 204,4]	4 / 5,17	77,4 [21,1; 198,2]
Rasse	Kaukasisch	117 / 253,67	46,1 [38,1; 55,3]	200 / 315,44	63,4 [54,9; 72,8]
	Asiatisch	17 / 68,60	24,8 [14,4; 39,7]	25 / 70,29	35,6 [23,0; 52,5]
	Weitere	22 / 21,16	104,0 [65,2; 157,4]	27 / 38,81	69,6 [45,8; 101,2]
Region	USA	70 / 82,90	84,4 [65,8; 106,7]	85 / 111,26	76,4 [61,0; 94,5]
	West-Europa	51 / 103,52	49,3 [36,7; 64,8]	82 / 138,94	59,0 [46,9; 73,3]
	Asien	14 / 61,21	22,9 [12,5; 38,4]	24 / 64,94	37,0 [23,7; 55,0]
	Weitere	21 / 95,80	21,9 [13,6; 33,5]	61 / 109,40	55,8 [42,7; 71,6]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Art der Erkrankung	Viszeral*	112 / 208,57	53,7 [44,2; 64,6]	166 / 273,72	60,7 [51,8; 70,6]
	Nicht-viszeral	44 / 134,86	32,6 [23,7; 43,8]	86 / 150,83	57,0 [45,6; 70,4]
Thrombozytopenie					
Altersgruppe	< 65	26 / 291,35	8,9 [5,8; 13,1]	495 / 382,69	129,4 [118,2; 141,3]
	≥ 65	5 / 52,08	9,6 [3,1; 22,4]	93 / 41,86	222,2 [179,3; 272,2]
Altersgruppe	< 65	26 / 291,35	8,9 [5,8; 13,1]	495 / 382,69	129,4 [118,2; 141,3]
	65-74	4 / 39,98	10,0 [2,7; 25,6]	80 / 36,69	218,0 [172,9; 271,4]
	≥ 75	1 / 12,10	8,3 [0,2; 46,0]	13 / 5,17	251,6 [134,0; 430,3]
Rasse	Kaukasisch	21 / 253,67	8,3 [5,1; 12,7]	334 / 315,44	105,9 [94,8; 117,9]
	Asiatisch	2 / 68,60	2,9 [0,4; 10,5]	196 / 70,29	278,8 [241,2; 320,7]
	Weitere	8 / 21,16	37,8 [16,3; 74,5]	58 / 38,81	149,4 [113,5; 193,2]
Region	USA	10 / 82,90	12,1 [5,8; 22,2]	165 / 111,26	148,3 [126,5; 172,7]
	West-Europa	7 / 103,52	6,8 [2,7; 13,9]	132 / 138,94	95,0 [79,5; 112,7]
	Asien	2 / 61,21	3,3 [0,4; 11,8]	178 / 64,94	274,1 [235,3; 317,5]
	Weitere	12 / 95,80	12,5 [6,5; 21,9]	113 / 109,40	103,3 [85,1; 124,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	15 / 208,57	7,2 [4,0; 11,9]	392 / 273,72	143,2 [129,4; 158,1]
	Nicht-viszeral	16 / 134,86	11,9 [6,8; 19,3]	196 / 150,83	130,0 [112,4; 149,5]
Blutungen					
Altersgruppe	< 65	103 / 291,35	35,4 [28,9; 42,9]	305 / 382,69	79,7 [71,0; 89,2]
	≥ 65	11 / 52,08	21,1 [10,5; 37,8]	34 / 41,86	81,2 [56,3; 113,5]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Altersgruppe	< 65	103 / 291,35	35,4 [28,9; 42,9]	305 / 382,69	79,7 [71,0; 89,2]
	65-74	10 / 39,98	25,0 [12,0; 46,0]	25 / 36,69	68,1 [44,1; 100,6]
	≥ 75	1 / 12,10	8,3 [0,2; 46,0]	9 / 5,17	174,2 [79,7; 330,7]
Rasse	Kaukasisch	89 / 253,67	35,1 [28,2; 43,2]	227 / 315,44	72,0 [62,9; 82,0]
	Asiatisch	17 / 68,60	24,8 [14,4; 39,7]	75 / 70,29	106,7 [83,9; 133,8]
	Weitere	8 / 21,16	37,8 [16,3; 74,5]	37 / 38,81	95,3 [67,1; 131,4]
Region	USA	23 / 82,90	27,7 [17,6; 41,6]	91 / 111,26	81,8 [65,9; 100,4]
	West-Europa	40 / 103,52	38,6 [27,6; 52,6]	88 / 138,94	63,3 [50,8; 78,0]
	Asien	17 / 61,21	27,8 [16,2; 44,5]	68 / 64,94	104,7 [81,3; 132,8]
	Weitere	34 / 95,80	35,5 [24,6; 49,6]	92 / 109,40	84,1 [67,8; 103,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	81 / 208,57	38,8 [30,8; 48,3]	232 / 273,72	84,8 [74,2; 96,4]
	Nicht-viszeral	33 / 134,86	24,5 [16,8; 34,4]	107 / 150,83	70,9 [58,1; 85,7]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen					
Altersgruppe	< 65	0 / 291,35	0,0 [0,0; 1,3]	22 / 382,69	5,8 [3,6; 8,7]
	≥ 65	0 / 52,08	0,0 [0,0; 7,1]	1 / 41,86	2,4 [0,1; 13,3]
Altersgruppe	< 65	0 / 291,35	0,0 [0,0; 1,3]	22 / 382,69	5,8 [3,6; 8,7]
	65-74	0 / 39,98	0,0 [0,0; 9,2]	1 / 36,69	2,7 [0,1; 15,2]
	≥ 75	0 / 12,10	0,0 [0,0; 30,5]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]
Rasse	Kaukasisch	0 / 253,67	0,0 [0,0; 1,5]	11 / 315,44	3,5 [1,7; 6,2]
	Asiatisch	0 / 68,60	0,0 [0,0; 5,4]	8 / 70,29	11,4 [4,9; 22,4]
	Weitere	0 / 21,16	0,0 [0,0; 17,4]	4 / 38,81	10,3 [2,8; 26,4]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Region	USA	0 / 82,90	0,0 [0,0; 4,5]	7 / 111,26	6,3 [2,5; 13,0]
	West-Europa	0 / 103,52	0,0 [0,0; 3,6]	3 / 138,94	2,2 [0,5; 6,3]
	Asien	0 / 61,21	0,0 [0,0; 6,0]	8 / 64,94	12,3 [5,3; 24,3]
	Weitere	0 / 95,80	0,0 [0,0; 3,9]	5 / 109,40	4,6 [1,5; 10,7]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 208,57	0,0 [0,0; 1,8]	18 / 273,72	6,6 [3,9; 10,4]
	Nicht-viszeral	0 / 134,86	0,0 [0,0; 2,7]	5 / 150,83	3,3 [1,1; 7,7]
Pneumonitis					
Altersgruppe	< 65	4 / 291,35	1,4 [0,4; 3,5]	7 / 382,69	1,8 [0,7; 3,8]
	≥ 65	0 / 52,08	0,0 [0,0; 7,1]	4 / 41,86	9,6 [2,6; 24,5]
Altersgruppe	< 65	4 / 291,35	1,4 [0,4; 3,5]	7 / 382,69	1,8 [0,7; 3,8]
	65-74	0 / 39,98	0,0 [0,0; 9,2]	4 / 36,69	10,9 [3,0; 27,9]
	≥ 75	0 / 12,10	0,0 [0,0; 30,5]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]
Rasse	Kaukasisch	2 / 253,67	0,8 [0,1; 2,9]	9 / 315,44	2,9 [1,3; 5,4]
	Asiatisch	2 / 68,60	2,9 [0,4; 10,5]	2 / 70,29	2,9 [0,3; 10,3]
	Weitere	0 / 21,16	0,0 [0,0; 17,4]	0 / 38,81	0,0 [0,0; 9,5]
Region	USA	0 / 82,90	0,0 [0,0; 4,5]	2 / 111,26	1,8 [0,2; 6,5]
	West-Europa	1 / 103,52	1,0 [0,0; 5,4]	5 / 138,94	3,6 [1,2; 8,4]
	Asien	2 / 61,21	3,3 [0,4; 11,8]	2 / 64,94	3,1 [0,4; 11,1]
	Weitere	1 / 95,80	1,0 [0,0; 5,8]	2 / 109,40	1,8 [0,2; 6,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2 / 208,57	1,0 [0,1; 3,5]	7 / 273,72	2,6 [1,0; 5,3]
	Nicht-viszeral	2 / 134,86	1,5 [0,2; 5,4]	4 / 150,83	2,7 [0,7; 6,8]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Hypokaliämie					
Altersgruppe	< 65	68 / 291,35	23,3 [18,1; 29,6]	81 / 382,69	21,2 [16,8; 26,3]
	≥ 65	17 / 52,08	32,6 [19,0; 52,3]	14 / 41,86	33,5 [18,3; 56,1]
Altersgruppe	< 65	68 / 291,35	23,3 [18,1; 29,6]	81 / 382,69	21,2 [16,8; 26,3]
	65-74	11 / 39,98	27,5 [13,7; 49,2]	13 / 36,69	35,4 [18,9; 60,6]
	≥ 75	6 / 12,10	49,6 [18,2; 107,9]	1 / 5,17	19,4 [0,5; 107,9]
Rasse	Kaukasisch	68 / 253,67	26,8 [20,8; 34,0]	56 / 315,44	17,8 [13,4; 23,1]
	Asiatisch	11 / 68,60	16,0 [8,0; 28,7]	10 / 70,29	14,2 [6,8; 26,2]
	Weitere	6 / 21,16	28,4 [10,4; 61,7]	29 / 38,81	74,7 [50,0; 107,3]
Region	USA	42 / 82,90	50,7 [36,5; 68,5]	68 / 111,26	61,1 [47,5; 77,5]
	West-Europa	8 / 103,52	7,7 [3,3; 15,2]	15 / 138,94	10,8 [6,0; 17,8]
	Asien	11 / 61,21	18,0 [9,0; 32,2]	9 / 64,94	13,9 [6,3; 26,3]
	Weitere	24 / 95,80	25,1 [16,1; 37,3]	3 / 109,40	2,7 [0,6; 8,0]
Art der Erkrankung	Viszeral*	57 / 208,57	27,3 [20,7; 35,4]	66 / 273,72	24,1 [18,7; 30,7]
	Nicht-viszeral	28 / 134,86	20,8 [13,8; 30,0]	29 / 150,83	19,2 [12,9; 27,6]
Nierenerkrankungen					
Altersgruppe	< 65	27 / 291,35	9,3 [6,1; 13,5]	24 / 382,69	6,3 [4,0; 9,3]
	≥ 65	5 / 52,08	9,6 [3,1; 22,4]	5 / 41,86	12,0 [3,9; 27,9]
Altersgruppe	< 65	27 / 291,35	9,3 [6,1; 13,5]	24 / 382,69	6,3 [4,0; 9,3]
	65-74	5 / 39,98	12,5 [4,1; 29,2]	4 / 36,69	10,9 [3,0; 27,9]
	≥ 75	0 / 12,10	0,0 [0,0; 30,5]	1 / 5,17	19,4 [0,5; 107,9]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	26 / 253,67	10,3 [6,7; 15,0]	18 / 315,44	5,7 [3,4; 9,0]
	Asiatisch	3 / 68,60	4,4 [0,9; 12,8]	6 / 70,29	8,5 [3,1; 18,6]
	Weitere	3 / 21,16	14,2 [2,9; 41,4]	5 / 38,81	12,9 [4,2; 30,1]
Region	USA	10 / 82,90	12,1 [5,8; 22,2]	10 / 111,26	9,0 [4,3; 16,5]
	West-Europa	17 / 103,52	16,4 [9,6; 26,3]	9 / 138,94	6,5 [3,0; 12,3]
	Asien	3 / 61,21	4,9 [1,0; 14,3]	6 / 64,94	9,2 [3,4; 20,1]
	Weitere	2 / 95,80	2,1 [0,3; 7,5]	4 / 109,40	3,7 [1,0; 9,4]
Art der Erkrankung	Viszeral*	20 / 208,57	9,6 [5,9; 14,8]	22 / 273,72	8,0 [5,0; 12,2]
	Nicht-viszeral	12 / 134,86	8,9 [4,6; 15,5]	7 / 150,83	4,6 [1,9; 9,6]
Sehstörungen					
Altersgruppe	< 65	9 / 291,35	3,1 [1,4; 5,9]	40 / 382,69	10,5 [7,5; 14,2]
	≥ 65	2 / 52,08	3,8 [0,5; 13,9]	3 / 41,86	7,2 [1,5; 21,0]
Altersgruppe	< 65	9 / 291,35	3,1 [1,4; 5,9]	40 / 382,69	10,5 [7,5; 14,2]
	65-74	1 / 39,98	2,5 [0,1; 13,9]	2 / 36,69	5,5 [0,7; 19,7]
	≥ 75	1 / 12,10	8,3 [0,2; 46,0]	1 / 5,17	19,4 [0,5; 107,9]
Rasse	Kaukasisch	10 / 253,67	3,9 [1,9; 7,3]	32 / 315,44	10,1 [6,9; 14,3]
	Asiatisch	1 / 68,60	1,5 [0,0; 8,1]	8 / 70,29	11,4 [4,9; 22,4]
	Weitere	0 / 21,16	0,0 [0,0; 17,4]	3 / 38,81	7,7 [1,6; 22,6]
Region	USA	4 / 82,90	4,8 [1,3; 12,4]	21 / 111,26	18,9 [11,7; 28,9]
	West-Europa	4 / 103,52	3,9 [1,1; 9,9]	11 / 138,94	7,9 [4,0; 14,2]
	Asien	1 / 61,21	1,6 [0,0; 9,1]	7 / 64,94	10,8 [4,3; 22,2]
	Weitere	2 / 95,80	2,1 [0,3; 7,5]	4 / 109,40	3,7 [1,0; 9,4]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Art der Erkrankung	Viszeral*	9 / 208,57	4,3 [2,0; 8,2]	35 / 273,72	12,8 [8,9; 17,8]
	Nicht-viszeral	2 / 134,86	1,5 [0,2; 5,4]	8 / 150,83	5,3 [2,3; 10,5]
Diarrhö					
Altersgruppe	< 65	1.012 / 291,35	347,4 [326,3; 369,4]	160 / 382,69	41,8 [35,6; 48,8]
	≥ 65	207 / 52,08	397,4 [345,1; 455,4]	22 / 41,86	52,6 [32,9; 79,6]
Altersgruppe	< 65	1.012 / 291,35	347,4 [326,3; 369,4]	160 / 382,69	41,8 [35,6; 48,8]
	65-74	166 / 39,98	415,2 [354,4; 483,4]	18 / 36,69	49,1 [29,1; 77,5]
	≥ 75	41 / 12,10	338,7 [243,1; 459,5]	4 / 5,17	77,4 [21,1; 198,2]
Rasse	Kaukasisch	939 / 253,67	370,2 [346,9; 394,6]	128 / 315,44	40,6 [33,9; 48,3]
	Asiatisch	168 / 68,60	244,9 [209,3; 284,9]	29 / 70,29	41,3 [27,6; 59,3]
	Weitere	112 / 21,16	529,4 [435,9; 636,9]	25 / 38,81	64,4 [41,7; 95,1]
Region	USA	346 / 82,90	417,4 [374,6; 463,8]	50 / 111,26	44,9 [33,4; 59,3]
	West-Europa	408 / 103,52	394,1 [356,8; 434,3]	51 / 138,94	36,7 [27,3; 48,3]
	Asien	146 / 61,21	238,5 [201,4; 280,5]	22 / 64,94	33,9 [21,2; 51,3]
	Weitere	319 / 95,80	333,0 [297,4; 371,6]	59 / 109,40	53,9 [41,1; 69,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	811 / 208,57	388,8 [362,5; 416,5]	119 / 273,72	43,5 [36,0; 52,0]
	Nicht-viszeral	408 / 134,86	302,6 [273,9; 333,4]	63 / 150,83	41,8 [32,1; 53,4]
Nausea					
Altersgruppe	< 65	350 / 291,35	120,1 [107,9; 133,4]	415 / 382,69	108,4 [98,3; 119,4]
	≥ 65	62 / 52,08	119,0 [91,3; 152,6]	34 / 41,86	81,2 [56,3; 113,5]
Altersgruppe	< 65	350 / 291,35	120,1 [107,9; 133,4]	415 / 382,69	108,4 [98,3; 119,4]
	65-74	50 / 39,98	125,1 [92,8; 164,9]	28 / 36,69	76,3 [50,7; 110,3]
	≥ 75	12 / 12,10	99,1 [51,2; 173,2]	6 / 5,17	116,1 [42,6; 252,8]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	302 / 253,67	119,1 [106,0; 133,3]	340 / 315,44	107,8 [96,6; 119,9]
	Asiatisch	50 / 68,60	72,9 [54,1; 96,1]	57 / 70,29	81,1 [61,4; 105,1]
	Weitere	60 / 21,16	283,6 [216,4; 365,0]	52 / 38,81	134,0 [100,1; 175,7]
Region	USA	150 / 82,90	180,9 [153,1; 212,3]	151 / 111,26	135,7 [114,9; 159,2]
	West-Europa	114 / 103,52	110,1 [90,8; 132,3]	159 / 138,94	114,4 [97,3; 133,7]
	Asien	47 / 61,21	76,8 [56,4; 102,1]	49 / 64,94	75,5 [55,8; 99,8]
	Weitere	101 / 95,80	105,4 [85,9; 128,1]	90 / 109,40	82,3 [66,2; 101,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	305 / 208,57	146,2 [130,3; 163,6]	299 / 273,72	109,2 [97,2; 122,4]
	Nicht-viszeral	107 / 134,86	79,3 [65,0; 95,9]	150 / 150,83	99,5 [84,2; 116,7]
Fatigue					
Altersgruppe	< 65	195 / 291,35	66,9 [57,9; 77,0]	290 / 382,69	75,8 [67,3; 85,0]
	≥ 65	47 / 52,08	90,2 [66,3; 120,0]	45 / 41,86	107,5 [78,4; 143,9]
Altersgruppe	< 65	195 / 291,35	66,9 [57,9; 77,0]	290 / 382,69	75,8 [67,3; 85,0]
	65-74	32 / 39,98	80,0 [54,8; 113,0]	31 / 36,69	84,5 [57,4; 119,9]
	≥ 75	15 / 12,10	123,9 [69,4; 204,4]	14 / 5,17	271,0 [148,2; 454,7]
Rasse	Kaukasisch	195 / 253,67	76,9 [66,5; 88,5]	272 / 315,44	86,2 [76,3; 97,1]
	Asiatisch	27 / 68,60	39,4 [25,9; 57,3]	33 / 70,29	47,0 [32,3; 65,9]
	Weitere	20 / 21,16	94,5 [57,7; 146,0]	30 / 38,81	77,3 [52,2; 110,3]
Region	USA	136 / 82,90	164,1 [137,6; 194,1]	155 / 111,26	139,3 [118,2; 163,1]
	West-Europa	30 / 103,52	29,0 [19,6; 41,4]	77 / 138,94	55,4 [43,7; 69,3]
	Asien	18 / 61,21	29,4 [17,4; 46,5]	19 / 64,94	29,3 [17,6; 45,7]
	Weitere	58 / 95,80	60,5 [46,0; 78,3]	84 / 109,40	76,8 [61,2; 95,1]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Art der Erkrankung	Viszeral*	170 / 208,57	81,5 [69,7; 94,7]	229 / 273,72	83,7 [73,2; 95,2]
	Nicht-viszeral	72 / 134,86	53,4 [41,8; 67,2]	106 / 150,83	70,3 [57,5; 85,0]
Hand-Fuß-Syndrom					
Altersgruppe	< 65	744 / 291,35	255,4 [237,3; 274,4]	6 / 382,69	1,6 [0,6; 3,4]
	≥ 65	127 / 52,08	243,8 [203,3; 290,1]	1 / 41,86	2,4 [0,1; 13,3]
Altersgruppe	< 65	744 / 291,35	255,4 [237,3; 274,4]	6 / 382,69	1,6 [0,6; 3,4]
	65-74	101 / 39,98	252,6 [205,8; 307,0]	1 / 36,69	2,7 [0,1; 15,2]
	≥ 75	26 / 12,10	214,8 [140,3; 314,7]	0 / 5,17	0,0 [0,0; 71,4]
Rasse	Kaukasisch	594 / 253,67	234,2 [215,7; 253,8]	2 / 315,44	0,6 [0,1; 2,3]
	Asiatisch	205 / 68,60	298,8 [259,3; 342,7]	5 / 70,29	7,1 [2,3; 16,6]
	Weitere	72 / 21,16	340,3 [266,3; 428,6]	0 / 38,81	0,0 [0,0; 9,5]
Region	USA	192 / 82,90	231,6 [200,0; 266,8]	0 / 111,26	0,0 [0,0; 3,3]
	West-Europa	261 / 103,52	252,1 [222,5; 284,7]	1 / 138,94	0,7 [0,0; 4,0]
	Asien	175 / 61,21	285,9 [245,1; 331,5]	5 / 64,94	7,7 [2,5; 18,0]
	Weitere	243 / 95,80	253,7 [222,8; 287,6]	1 / 109,40	0,9 [0,0; 5,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	540 / 208,57	258,9 [237,5; 281,7]	7 / 273,72	2,6 [1,0; 5,3]
	Nicht-viszeral	331 / 134,86	245,5 [219,7; 273,4]	0 / 150,83	0,0 [0,0; 2,5]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss.
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Die Subgruppenanalyse bestätigt insgesamt das Ergebnis für den Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

Für diesen Endpunkt ist über alle Subgruppen hinweg nur ein Interaktionentestergebnis vorhanden, das einen medizinisch inhaltlichen oder methodischen Hinweis auf eine mögliche Interaktion geben könnte.

Zudem sind für die wenigen weiteren Interaktionstestergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nicht erfüllt.

- Alter
  - Keine biologische Rationale
- Art der Erkrankung:
  - Wenige Daten vorhanden
  - Keine konsistenten Ergebnisse über einzelne Endpunkte
- Rasse
  - Mögliche biologische Rationale für die Rasse „asiatisch“ vorhanden

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3 Endpunkt – RCT - Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

4.3.1.3.3.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.3.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> – RCT

Tabelle 4-102: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**		
Gesamtüberleben	117 / 302 (38,7 %)	23,7 [20,9; 33,9]	99 / 303 (32,7 %)	30,9 [25,4; n.e.]	0,75 [0,57; 0,98] 0,0335[c]	0,70 [0,53;0,92] 0,0098[c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf den Tod durch jegliche Ursache.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population. [79]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Bis zum Zeitpunkt der finalen konfirmatorischen Analyse (Juli 2012) traten in der Teilpopulation der Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung 216 Todesfälle auf: 117 Todesfälle (38,7 %) unter Lap+Cap im Vergleich zu 99 Todesfällen (30,9 %) unter T-DM1 (ITT-Population). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) in dieser Analyse (HR = 0,70, 95 % KI [0,53; 0,92]; p = 0,0098) stratifiziert nach Region, Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC und Art der Erkrankung zeigen somit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die mit T-DM1 behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die Lapatinib und Capecitabin als Therapie erhalten haben. Das mediane Überleben betrug im Cap + Lap Arm 23,7 Monate und war im T-DM1 Behandlungsarm mit 30,9 Monaten um 7,2 Monate länger. Auch im Rahmen der ersten Interimanalyse für das Gesamtüberleben wurden mehr Todesfälle unter Lap+Cap beobachtet als unter T-DM1 (28,8 % vs. 21,1 %). [79]

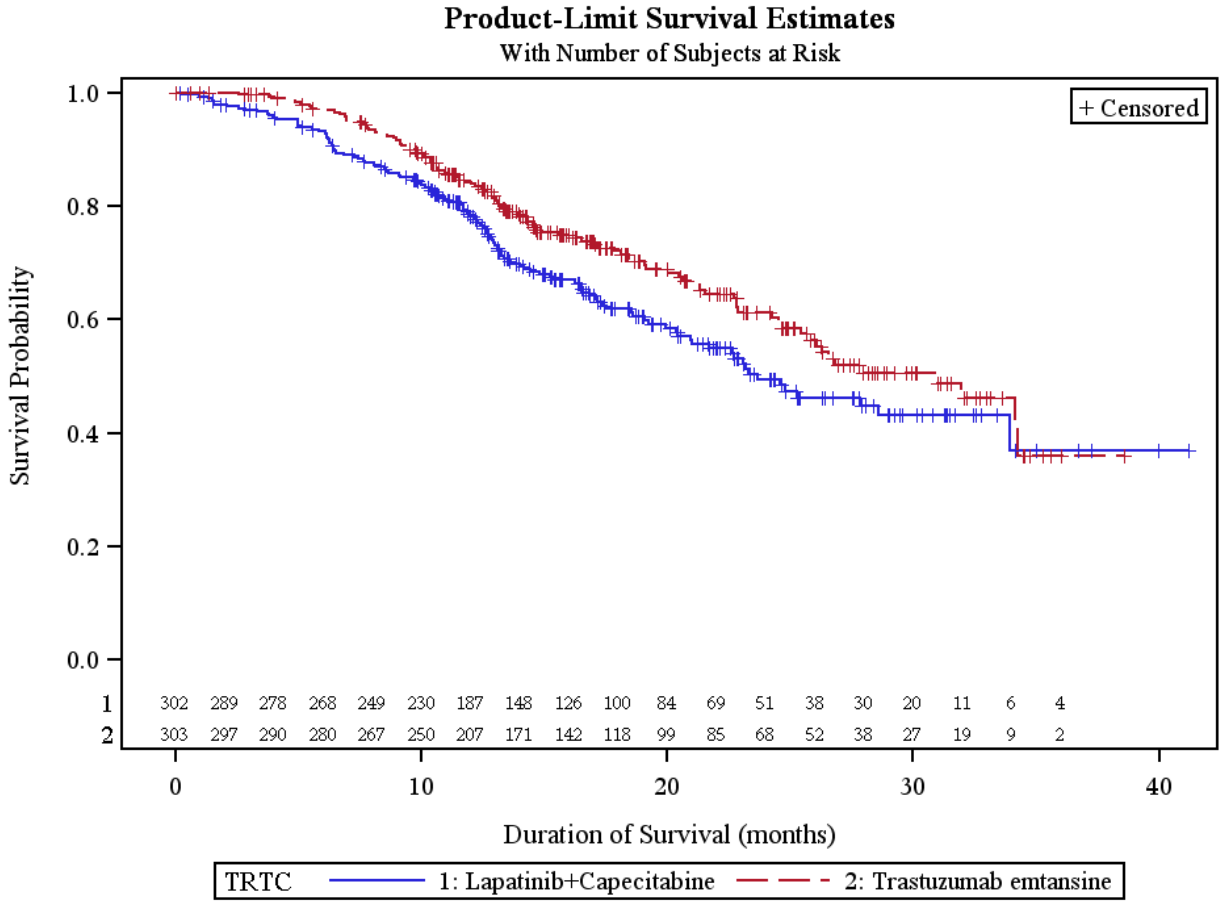

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben in der **Teilpopulation 1**; 2.Datenschnitt ITT Population [79]

4.3.1.3.3.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.3.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC> – RCT

Tabelle 4-103: Ergebnisse für<Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 –

Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95 % KI]**		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC	182 / 302 (60,3 %)	6,9 [6,0; 8,3]	164 / 303 (54,1 %)	9,0 [7,3; 10,6]	0,70 [0,57; 0,87] 0,0011[c]	0,69 [0,55; 0,85] 0,0007[c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression oder Tod, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population. [79]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die primäre Analyse des PFS, waren in der Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung) insgesamt 346 IRC-bewertete PFS Ereignisse aufgetreten, 182 (60,3 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 164 (54,1 %) im T-DM1 Behandlungsarm.

Das IRC-bewertete PFS wurde für Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 im Vergleich zu Patienten, die Lap+Cap bekamen, klinisch relevant verbessert (HR = 0,69; 95 % KI: [0,55; 0,85]; p = 0,0007), bei einem Anstieg des PFS im Median um 2,1 Monate (Median 6,9 für Lap+Cap im Vergleich zu 9,0 Monaten für T-DM1).

Die stratifizierten IRC-PFS Ergebnisse wurden von der unstratifizierten Analyse bestätigt (HR = 0,70; 95 % KI [0,57; 0,87]; p = 0,011).

Die Prüfarzt-basierte Auswertung des PFS zeigte ebenfalls eine klinisch relevante Erhöhung des medianes PFS um 3,2 Monate (HR = 0,63; 95 % KI [0,52; 0,78]; p <0,0001). Es traten jeweils 207 im Lap+Cap (68,5 % der Patienten) und 167 PFS-Ereignisse (55,1 %) im T-DM1 Behandlungsarm auf. Die Prüfarzt-basierte Untersuchung bestätigt somit ebenfalls die IRC-basierte Auswertung. [79]

4.3.1.3.3.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> – RCT

Tabelle 4-104: Ergebnisse für<Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko[95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Gesamtansprechrate Differenz [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]	**Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]**			
Gesamtansprechrate	73 / 231 (31,6 %) [25,7 %; 37,8 %]	106 / 244 (43,4 %) [37,1 %; 49,7 %]	1,38 [1,08; 1,74] 0,0087	1,66 [1,14; 2,42]	11,80 % [3,2 %; 20,5 %] 0,0089[b] 0,0078[c]

a: n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

b+c: p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test bestimmt

c: unstratifizierte Analyse

p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

Die IRC-bewertete Gesamtansprechrate weist eine statistisch signifikante Differenz von fast 12 % zwischen den Behandlungsarmen auf (106 der Patienten unter T-DM1 (43,4 %) im Vergleich zu 73 der Patienten unter Lap+Cap (31,6 %), p = 0,0089, die ein Gesamtansprechen erreichten (stratifizierte Analyse)).

Eine Prüfarzt-basierte Auswertung zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante erhöhte Gesamtansprechrate (97 / 262; (37,0 %) der Patienten im Lap+Cap Behandlungsarm und 123 / 259 (47,5 %) der Patienten im T-DM1 Arm erreichten ein Gesamtansprechen; RR = 1,28; 95 % KI [1,05; 1,57]) und bestätigte somit die Ergebnisse der IRC-basierten Auswertung. [79]

4.3.1.3.3.2.3 <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> – RCT

Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin					Trastuzumab Emtansin					Keine Diarrhö	Milde Diarrhö	Moderate Diarrhö	Schwer-wiegende Diarrhö
Visite	N	Keine Diarrhö n (%)	Milde Diarrhö n (%)	Moderate Diarrhö n (%)	Schwer-wiegende Diarrhö n (%)	N	Keine Diarrhö n (%)	Milde Diarrhö n (%)	Moderate Diarrhö n (%)	Schwer-wiegende Diarrhö n (%)	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert
Ausgangs-messung	264	234 (88,6)	27 (10,2)	3 (1,1)	0	254	218 (85,8)	32 (12,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	-2,81 [-8,56; 2,94] 0,338	2,37 [-3,11; 7,85] 0,3963	0,04 [-1,8; 1,89] 0,9621	-0,39 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	253	137 (54,2)	69 (27,3)	31 (12,3)	16 (6,3)	246	209 (85,0)	32 (13,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	30,81 [23,22; 38,4] < 0,0001	-14,3 [-21,2; -7,35] 0,0001	-10,63 [-14,97; -6,29] < 0,0001	-5,92 [-9,02; -2,81] 0,0002
Zyklus 8 Tag 1	143	93 (65,0)	36 (25,2)	9 (6,3)	5 (3,5)	170	156 (91,8)	14 (8,2)	0	0	26,73 [17,89; 35,57] < 0,0001	-16,9 [-25,2; -8,71] 0,0001	-6,29 n.e. [a]	-3,5 n.e. [a]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

a: Berechnung des 95 % KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet)

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen [79]

Tabelle 4-106: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin					**Trastuzumab Emtansin**					**Keine Diarrhö**	**Milde Diarrhö**	**Moderate Diarrhö**	**Schwer-wiegende Diarrhö**
Visite	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwer-wiegende Diarrhö n (%)**	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Moderate Diarrhö n (%)**	**Schwer-wiegende Diarrhö n (%)**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**
Ausgangs messung	264	234 (88,6)	27 (10,2)	3 (1,1)	0	254	218 (85,8)	32 (12,6)	3 (1,2)	1 (0,4)	-2,81 [-8,56; 2,94] 0,338	2,37 [-3,11; 7,85] 0,3963	0,04 [-1,8; 1,89] 0,9621	0,39 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	253	137 (54,2)	69 (27,3)	31 (12,3)	16 (6,3)	246	209 (85,0)	32 (13,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	30,81 [23,22; 38,4] < 0,0001	-14,3 [-21,2; -7,35] 0,0001	-10,63 [-14,97; -6,29] < 0,0001	-5,92 [-9,02; -2,81] 0,0002
Zyklus 8 Tag 1	157	103 (65,6)	40 (25,5)	9 (5,7)	5 (3,2)	186	169 (90,9)	17 (9,1)	0	0	25,26 [16,75; 33,76] < 0,0001	-16,3 [-24,3; -8,36] 0,0001	-5,73 n.e. [a]	-3,18 n.e. [a]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

a: Berechnung des 95 % KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet)

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen [79]

Zur Ausgangsmessung war die Verteilung der Häufigkeiten von Diarrhö zwischen den beiden Studien vergleichbar. 86-89 % in beiden Behandlungsarmen hatten keine Diarrhö, 10 % im Lap+Cap Arm sowie 13 % im T-DM1 Arm hatten milde Diarrhöen, ca. 1 % in beiden Armen hatten moderate Diarrhöen. Während im Lap+Cap Arm zur Ausgangsmessung kein Patient eine schwere Diarrhö hatte, lag im T-DM1 Arm bei 0,4 % der Patienten eine schwere Diarrhö vor.

Nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation (ab Zyklus 2) zeigte sich, dass im Lap+Cap Arm die Anzahl an milden Diarrhöen um das 2,5 -fache stieg. Auch die Zahl an moderaten und schweren Diarrhöen stieg stark an, während sich im T-DM1 Arm die Verteilung der Schweregrade auf dem Ausgangsniveau hielt. Die Häufigkeit moderater und schwerer Diarrhöen besserte sich in beiden Studienarmen während der Therapie bis Zyklus 8 Tag 1.

Wie für die Gesamtpopulation gezeigt ist dieser Effekt nicht transient.

Um die Unterschiede der Diarrhöen zu beschreiben, werden hier die Kategorien „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ sowie die Zeitpunkte Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 (nach der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation) sowie Zyklus 8 Tag 1 (letzt verfügbarer auswertbarer Zeitpunkt) dargestellt und bewertet. Eine vollständige Darstellung aller Ergebnisse aller vier Kategorien sowie über alle erhobenen Zeitpunkte für die Teilpopulation der anthrazyklinvorbehandelten Patienten findet sich in Modul 5. [79]

Zum Zeitpunkt Zyklus 8 des ersten final-konfirmatorischen Datenschnitts (PFS) unterscheiden sich auch die Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung signifikant in den beiden Studienarmen. Während im T-DM1 Arm zum Zyklus 8 91,8 % der Patienten keine Diarrhö haben, sind im Lap+Cap Arm nur 65,0 % der Patienten ohne berichtete Diarrhöen. Dies entspricht einem absoluten Unterschied von 26,73 %, der rein therapiebedingt ist. Moderate patientenberichtete Diarrhöen treten im Lap+Cap Arm zum Zeitpunkt Zyklus 8 bei 6,3 % der Patienten auf. 3,5 % der Patienten im Lap+Cap Arm berichten zu jenem Zeitpunkt eine schwerwiegende Diarrhö. Im T-DM1 Arm hingegen werden zu diesem Zeitpunkt weder moderate noch schwerwiegende Diarrhöen berichtet. Die absoluten Unterschiede von 6,29 % bei den moderaten Diarrhöen und 3,5% bei den schwerwiegenden Diarrhöen sind wiederum rein therapiebedingt.

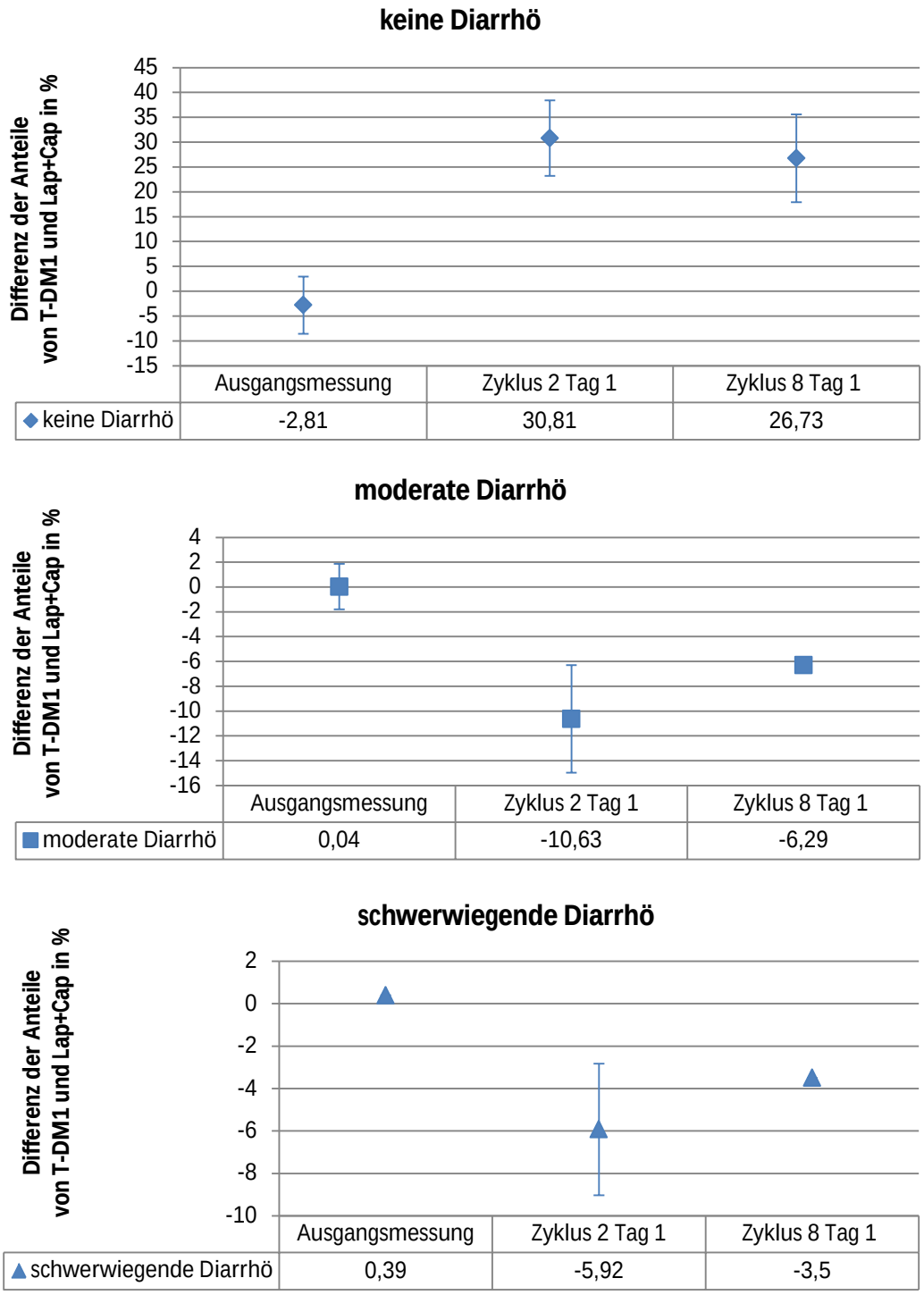

Abbildung 7: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala - Differenzen der Anteile und KIs mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“** [79]

Die graphischen Darstellungen der Differenzen der jeweiligen Anteile an „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ und ihrer 95 % Konfidenzintervalle für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) zeigen, dass sich die Anteile zu den Zeitpunkten Zyklus 2 und Zyklus 8 jeweils signifikant von den Ausgangsmessungen unterscheiden, da die Konfidenzintervalle der beiden Therapiezeitpunkte nicht mit dem Konfidenzintervall der Ausgangsmessung überlappen. Für die „moderaten Diarrhöen“ und „schwerwiegenden Diarrhöen“ ist dabei zu beachten, dass jeweils Nullwerte (also keine Ereignisse) aufgetreten sind. Hierfür kann kein 95 % Konfidenzintervall berechnet und verglichen werden.

In der ersten Graphik zu „keine Diarrhö“ wird für die anthrazyklinvorbehandelten Patienten deutlich, dass unter Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt Zyklus 2 und 8 ca. 27-31 % mehr Patienten keine Diarrhö haben. Die Interpretationsrichtung ist für die moderaten und schwerwiegenden Diarrhöen entgegengesetzt: hier wird ersichtlich, dass unter T-DM1 zum Zeitpunkt Zyklus 2 und Zyklus 8 unter Therapie ca. 11 bzw. 6 % weniger Patienten eine moderate und ca. 6 bzw. 4 % weniger Patienten eine schwerwiegende Diarrhö erlebten. Der Effekt ist sehr konsistent zum für die Gesamtpopulation gezeigten Effekt der patienten-berichteten Diarrhö Bewertungsskala.

Insgesamt ist die patientenberichtete Darstellung der Schwere und Beeinträchtigung durch die Diarrhö für die anthrazyklinvorbehandelte Population konsistent mit den durch den Prüfarzt dokumentierten Inzidenzen für das unerwünschte Ereignis Diarrhö.

4.3.1.3.3.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.3.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> – RCT

Tabelle 4-107: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012 / Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert [c]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert [c]**
	Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)	**Zeit bis zur Symptomprogression in Monaten Median[95 % KI]**	**Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)**	**Zeit bis zur Symptomprogres-sion in Monaten Median[95 % KI]**		
Zeit bis zur Symptomprogression [d]	163 / 278 (58,6 %)	4,9 [4,2; 6,9]	154 / 277 (55,6 %)	5,7 [4,9; 8,3]	0,82 [0,66; 1,02] 0,0759	0,81 [0,65; 1,02] 0,0723
Zeit bis zur Symptomprogression [e]	178 / 278 (64,0 %)	5,5 [4,2; 6,9]	169 / 277 (61,0 %)	6,6 [5,4; 8,9]	0,81 [0,65; 0,996] 0,045	0,80 [0,65; 0,999] 0,0495

a: Ereignis bezieht sich hier auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um mindestens 5 Punkte im TOI-PFB Score.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

d: 1.Datenschnitt Januar 2012

e: 2.Datenschnitt Juli 2012

Datenquellen: Tabelle s.334, 362 und 363 aus CSR 08 / 2012 und zusätzliche Analyse [79]

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufs-kontrolle

Die Zeit bis zur Symptomprogression (gemessen mit dem patientenberichteten Fragebogen FACT-B TOI PFB) wurde unter der Behandlung mit T-DM1 gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin verlängert. Zum ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) im Januar 2012 war das Ergebnis für die Zeit bis zum Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 5,7 Monaten im T-DM1 Arm vs. 4,9 Monaten im Lap+Cap Arm noch nicht statistisch signifikant (p= 0,0759).

Zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 lagen weitere Daten zum Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die zeigten, dass unter der Behandlung mit T-DM1 gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin die Zeit bis zur Symptomprogression verlängert wurde (6,6 Monate vs. 5,5 Monate; HR = 0,80 [0,65; 0,999], p = 0,0495).

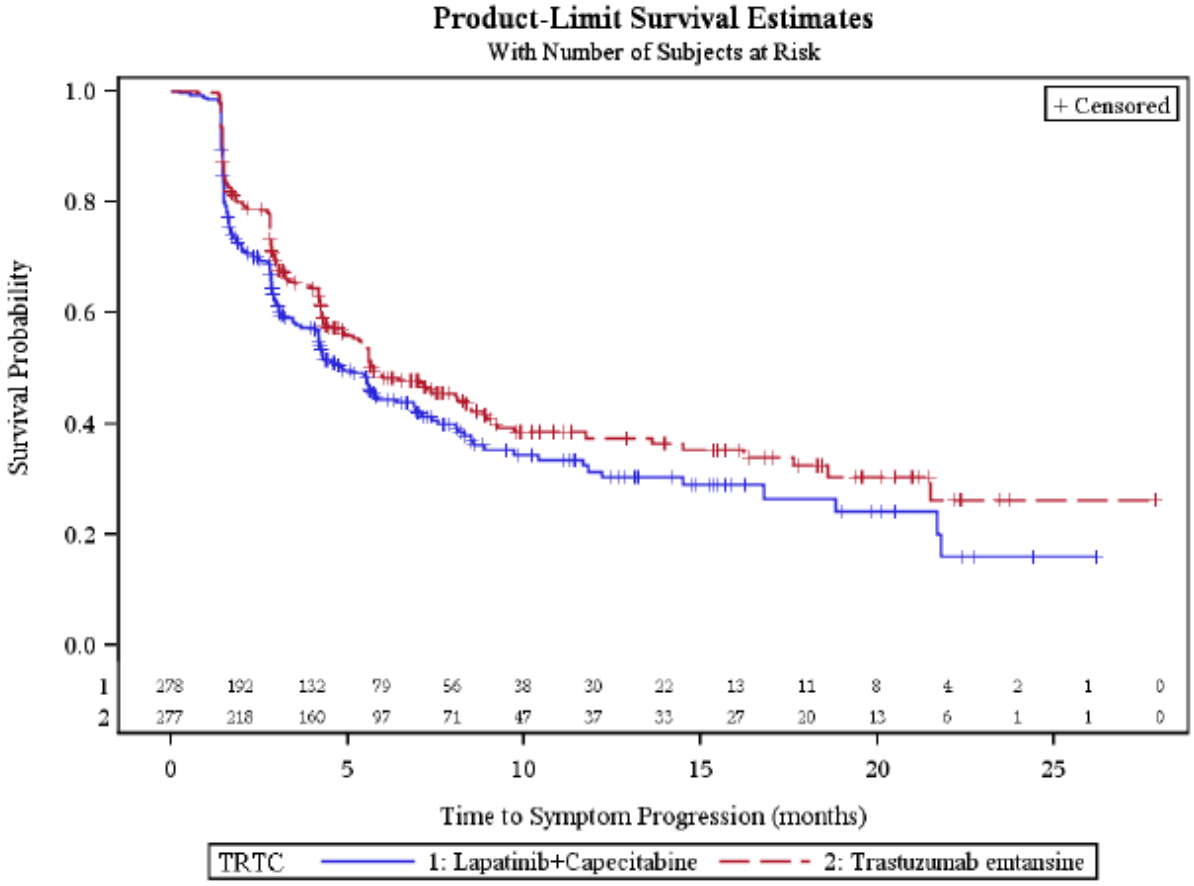

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1.Datenschnitt, Januar 2012, **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**; [79])

4.3.1.3.3.3.2 <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> – RCT

Tabelle 4-108: Ergebnisse für < Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 –

Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap RR [95 % KI] p-Wert [b]	T-DM1 vs. Lap+Cap OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap ARR [95 % KI]
	Patientinnen mit Ereignis [a] n/N (%)	Patientinnen mit Ereignis [a] n/N (%)			
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome[c]	145 / 278 (52,2 %)	151 / 277 (54,5 %)	1,05[0,89; 1,22] 0,5784	1,10 [0,79; 1,54]	2,4 % [-5,9 %; 10,7 %]
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome[d]	152 / 278 (54,7 %)	162 / 277 (58,5 %)	1,07 [0,92; 1,24] 0,366	1,17 [0,84; 1,63]	3,8 % [-4,4 %; 12,0 %]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das erstmalige Auftreten einer Erhöhung um 5 Punkte des TOI-PFB Score.
b: p-Wert wurde mittels Wald-Test für RR ungleich 1 bestimmt
c: 1.Datenschnitt Januar 2012
d: 2.Datenschnitt Juli 2012
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet). n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle

Gemessen mittels FACT-B TOI-PFB erreichten zum Zeitpunkt des ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) unter T-DM1 numerisch mehr anthrazyklin-vorbehandelte Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome als unter Lap+Cap (54,5 % vs. 52,2 %). Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

Auch zum 2. Datenschnitt im Juli 2012 erzielten numerisch mehr Patienten im T-DM1 Arm eine klinische Verbesserung der Symptome (58,5 % vs. 54,7 %). Zu diesem Zeitpunkt konnte für die anthrazyklin-vorbehandelte Population im Gegensatz zur Gesamtpopulation keine statistische Signifikanz erreicht werden. Im palliativen Setting des metastasierten Brustkrebs mit mehrfachen Vorbehandlungen ist eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein in der Realität schwer erreichbares Ziel. Patientenrelevante Therapieziele sind in diesem Setting neben der Verlängerung des Überlebens, die Erhaltung bzw. verzögerte Verschlechterung der

Lebensqualität. [5;7;129] Daher ist die reine numerische, jedoch nicht signifikante Verbesserung bei den anthrazyklin-vorbehandelten Patienten der EMILIA-Studie unter Therapie mit T-DM1 trotz allem ein relevantes Ergebnis.

4.3.1.3.3.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.3.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)>– RCT

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)	289 / 297 (97,3 %)	288 / 300 (96,0 %)	0,99 [0,96; 1,02] 0,375	0,66 [0,27; 1,65]	-1,30 % [-4,2 %; 1,6 %]
p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.					

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	4.897 / 210,10	2.330,8 [2.266,0; 2.397,0]	4.987 / 263,36	1.893,6 [1.841,4; 1.946,9]	1,12 [0,95; 1,32]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79] Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.					

Vergleichbar mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation hat fast jeder Patient mit einer Anthrazyklinvorbehandlung unabhängig vom Behandlungsarm im Verlauf der Therapie mindestens ein UE entwickelt. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)>– RCT

Tabelle 4-110: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	58 / 297 (19,5 %)	57 / 300 (19,0 %)	0,97 [0,70; 1,35] 0,8699	0,97 [0,64; 1,45]	-0,50 % [-6,9 %; 5,8 %]
p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.					

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	83 / 210,10	39,5 [31,5; 49,0]	97 / 263,36	36,8 [29,9; 44,9]	0,85 [0,59; 1,23]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79] Es wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.					

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung analog zur Gesamtpopulation in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit Behandlungs-abbruch wegen UE	34 / 297 (11,4 %)	21 / 300 (7,0 %)	0,61 [0,36; 1,03] 0,0636	0,58 [0,33; 1,03]	-4,40 % [-9,1 %; 0,2 %]
p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]					

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Behandlungsabbrüche wegen UE	48 / 210,10	22,9 [16,9; 30,3]	22 / 263,36	8,4 [5,2; 12,7]	0,50 [0,29; 0,87]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79] Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.					

Bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung musste die Therapie unter T-DM1 bei 7,0 % der Patienten im Vergleich zu 11,4 % der Patienten unter Lap+Cap aufgrund eines UE vorzeitig beendet werden, wobei dieser numerische Unterschied im Gegensatz zur Gesamt-

population keine statistische Signifikanz erreichte. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> – RCT

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE ≥ Grad 3	172 / 297 (57,9 %)	128 / 300 (42,7 %)	0,74 [0,63; 0,87] 0,0002	0,54 [0,39; 0,75]	-15,20 % [-23,2 %; -7,3 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]
Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE ≥ Grad 3	372 / 210,10	177,1 [159,5; 196,0]	339 / 263,36	128,7 [115,4; 143,2]	0,61 [0,48; 0,77]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung traten ebenso wie in der Gesamtpopulation statistisch signifikant weniger UE ≥ Grad 3 unter T-DM1 als unter Lap+Cap auf. Das absolute Risiko unter der Therapie mit T-DM1 ein UE ≥ Grad 3 zu entwickeln war 15,2 % geringer als unter Lap+Cap. Insgesamt zeigte sich bei den schweren und damit besonders patientenrelevanten UE ein statistisch

signifikanter Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap in der Teilpopulation der mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Die Verteilung der Ereignisse auf die einzelnen Schweregrade nach NCI-CTCAE wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

4.3.1.3.3.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> – RCT

Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit UE Grad 3	153 / 297 (51,5 %)	104 / 300 (34,7 %)	0,67 [0,56; 0,81] < 0,0001	0,50 [0,36; 0,69]	-16,80 % [-24,7 %; -9,0 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
UE Grad 3	347 / 210,10	165,2 [148,2; 183,5]	310 / 263,36	117,7 [105,0; 131,6]	0,60 [0,48; 0,76]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung traten ebenso wie in der Gesamtpopulation statistisch signifikant weniger NCI-CTCAE Grad 3 UE unter T-DM1-Therapie im Vergleich zum Lap+Cap-Behandlungsarm auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –

Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit UE Grad 4	15 / 297 (5,1 %)	23 / 300 (7,7 %)	1,52 [0,81; 2,85] 0,1944 0,66 [0,35; 1,24] #	1,56 [0,80; 3,05]	2,60 % [-1,3 %; 6,5 %]

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
UE Grad 4	21 / 210,10	10,0 [6,2; 15,3]	28 / 263,36	10,6 [7,1; 15,4]	1,35 [0,71; 2,55]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei der Inzidenz von UE NCI-CTCAE Grad 4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> – RCT

Tabelle 4-115: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE Grad 5	4 / 297 (1,3 %)	1 / 300 (0,3 %)	0,25 [0,03; 2,20] 0,2105	0,245 [0,03; 2,205]	-1,00 % [-2,5 %; 0,5 %]
p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.					

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE Grad 5	4 / 210,10	1,9 [0,5; 4,9]	1 / 263,36	0,4 [0,0; 2,1]	0,22 [0,02; 1,94]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.					

Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstarben (Grad 5), waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar selten. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.3.4.8 < Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen >– RCT

Zusätzlich zu dem Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis werden auch ausgewählte UE separat dargestellt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert RRR [95 % KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Hepatotoxizität	70 / 297 (23,6 %)	91 / 300 (30,3 %)	1,29 [0,99; 1,68] 0,0641 0,78 [0,59; 1,01] #	1,41 [0,98;2,03]	6,80 % [-0,3 %; 13,9 %]
Kardiale Dysfunktion	8 / 297 (2,7 %)	4 / 300 (1,3 %)	0,50 [0,15; 1,63] 0,2466	0,49 [0,15; 1,64]	-1,40 % [-3,6 %; 0,9 %]
Periphere Neuropathie	50 / 297 (16,8 %)	81 / 300 (27,0 %)	1,60 [1,17; 2,2] 0,0032 0,62 [0,46; 0,85]	1,83 [1,23; 2,72]	10,20 % [3,6 %; 16,7 %]
Thrombozytopenie	11 / 297 (3,7 %)	91 / 300 (30,3 %)	8,19 [4,47; 14,99] < 0,0001 0,12 [0,07; 0,22] #	11,32 [5,91; 21,70]	26,60 % [21,0 %; 32,3 %]
Blutungen	44 / 297 (14,8 %)	99 / 300 (33,0 %)	2,23 [1,62; 3,06] < 0,0001 0,45 [0,33; 0,62] #	2,83 [1,90; 4,23]	18,20 % [11,5 %; 24,9 %]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0 / 297 (0 %)	14 / 300 (4,7 %)	n.e.	n.e.	4,70 % [2,3 %; 7,1 %]
Pneumonitis	4 / 297 (1,3 %)	4 / 300 (1,3 %)	0,99 [0,25; 3,92] 0,9886	0,99 [0,245; 3,995]	0,00 % [-1,9 %; 1,8 %]

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert RRR [95 % KI] #**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Hypokaliämie	22 / 297 (7,4 %)	31 / 300 (10,3 %)	1,395 [0,83; 2,35] 0,2116 0,72 [0,43; 1,21]	1,44 [0,81; 2,55]	2,90 % [-1,6 %; 7,5 %]
Nierenerkrankungen	12 / 297 (4,0 %)	12 / 300 (4,0 %)	0,99 [0,45; 2,17] 0,98	0,99 [0,44; 2,24]	0,00 % [-3,2 %, 3,1 %]
Sehstörungen	7 / 297 (2,4 %)	22 / 300 (7,3 %)	3,11 [1,35; 7,17] 0,0077 0,32 [0,14; 0,74] #	3,28 [1,38; 7,80]	5,00 % [1,6 %; 8,4 %]
Diarrhö	234 / 297 (78,8 %)	75 / 300 (25,0 %)	0,32 [0,26; 0,39] < 0,0001	0,09 [0,06; 0,13]	-53,8 % [-60,5 %; -47,0 %]
Nausea (Übelkeit)	121 / 297 (40,7 %)	114 / 300 (38,0 %)	0,93 [0,76; 1,14] 0,4933	0,89 [0,64; 1,24]	-2,7 % [-10,6 %; 5,1 %]
Fatigue	75 / 297 (25,3 %)	99 / 300 (33,0 %)	1,31 [1,01; 1,68] 0,0386 0,77 [0,59; 0,99]	1,46 [1,02; 2,08]	7,7 % [0,5 %; 15,0 %]
Hand-Fuß-Syndrom	173 / 297 (58,2 %)	5 / 300 (1,7 %)	0,03 [0,01; 0,07] <0,0001	0,01 [0,01; 0,03]	-56,6 % [-62,4 %; -50,8 %]

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-117: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
Hepatotoxizität	234 / 210,10	111,4 [97,6; 126,6]	465 / 263,36	176,6 [160,9; 193,4]	1,37 [1,00; 1,87]
Kardiale Dysfunktion	10 / 210,10	4,8 [2,3; 8,8]	7 / 263,36	2,7 [1,1; 5,5]	0,40 [0,12; 1,35]
Periphere Neuropathie	89 / 210,10	42,4 [34,0; 52,1]	175 / 263,36	66,5 [57,0; 77,1]	1,56 [1,10; 2,22]
Thrombozytopenie	23 / 210,10	11,0 [6,9; 16,4]	310 / 263,36	117,7 [105,0; 131,6]	9,21 [4,92; 17,23]
Blutungen	56 / 210,10	26,7 [20,1; 34,6]	211 / 263,36	80,1 [69,7; 91,7]	2,17 [1,52; 3,10]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeits-reaktionen	0 / 210,10	0,0 [0,0; 1,8]	16 / 263,36	6,1 [3,5; 9,9]	n.e.
Pneumonitis	4 / 210,10	1,9 [0,5; 4,9]	6 / 263,36	2,3 [0,8; 5,0]	0,87 [0,22; 3,50]
Hypokaliämie	44 / 210,10	20,9 [15,2; 28,1]	51 / 263,36	19,4 [14,4; 25,5]	1,33 [0,77; 2,31]
Nierenerkrankungen	13 / 210,10	6,2 [3,3; 10,6]	17 / 263,36	6,5 [3,8; 10,3]	0,87 [0,39; 1,94]
Sehstörungen	7 / 210,10	3,3 [1,3; 6,9]	29 / 263,36	11,0 [7,4; 15,8]	3,03 [1,29; 7,09]
Diarrhö	734 / 210,10	349,4 [324,5; 375,6]	111 / 263,36	42,2 [34,7; 50,8]	0,15 [0,12; 0,20]
Nausea (Übelkeit)	227 / 210,10	108,0 [94,4; 123,1]	237 / 263,36	90,0 [78,9; 102,2]	0,94 [0,73; 1,21]
Fatigue	130 / 210,10	61,9 [51,7; 73,5]	182 / 263,36	69,1 [59,4; 79,9]	1,40 [1,04; 1,89]

Hand-Fuß-Syndrom	539 / 210,10	256,5 [235,3; 279,2]	6 / 263,36	2,3 [0,8; 5,0]	0,02 [0,01; 0,04]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79] Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind. n.e. nicht auswertbar, nicht ausgewertet					

Hepatotoxizität

Hepatotoxische Ereignisse traten in der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 im Vergleich zum Lap+Cap Behandlungsarm ähnlich wie in der Gesamtpopulation häufiger auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.. Die meisten Ereignisse waren mild oder moderat; schwere UE ≥ Grad 3 traten unter T-DM1 bei 9,3 % gegenüber 4,7 % der Patienten unter Lap+Cap auf.

Unter T-DM1 wurden am häufigsten Erhöhungen der Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST; 22,7 %) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT; 17,7 %) beobachtet. ALT und AST Erhöhungen Grad 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Erhöhungen der Bilirubinwerte hingegen traten unter T-DM1 seltener als unter Lap+Cap auf (1,3 % vs. 8,1 %). In beiden Behandlungsarmen erfüllte kein Patient die Kriterien für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung entsprechend „Hy´s Law“ (AST/ALT > 3 × ULN und gleichzeitige Erhöhung des Serumgesamtbilirubins auf > 2 × ULN, ohne anfängliche Zeichen einer Cholestase [keine erhöhte alkalische Phosphatase] und keine anderen Gründe, die den kombinierten Bilirubin- und Transaminasenanstieg erklären könnten, keine bestehende akute Lebererkrankung).

Bei zwei Patienten im T-DM1 Arm wurde durch Leberbiopsien eine noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) diagnostiziert. Die NRH ist eine seltene Lebererkrankung, die durch eine ausgedehnte gutartige Transformation des Leberparenchyms zu kleinen regenerativen Knötchen charakterisiert ist und zu einem nicht zirrhotischen Pfortaderhochdruck führen kann. Der Entstehungsmechanismus dieser Erkrankung ist bisher nicht geklärt. Ein kausaler Zusammenhang mit der T-DM1-Therapie konnte nicht etabliert werden. Der Zusammenhang von NRH mit der T-DM1-Therapie ist Teil des Risk-Managment-Plans. [130]

Kardiale Dysfunktion

Kardiale Dysfunktionen als unerwünschtes Ereignis traten in beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung vergleichbar selten wie bei der Gesamtpopulation auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Obwohl anthrazyklinhaltige Chemotherapien häufig zu einer kardialen Schädigung führen, konnte in der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung keine signifikante Zunahme der kardialen Ereignisse sowohl unter T-DM1 als auch unter Lap+Cap beobachtet werden. [131] Dies liegt vermutlich daran, dass Patienten mit kardialen Vorerkrankungen (z. B. symptomatische Herzinsuffizienz) von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden.

Periphere Neuropathie

Die Inzidenz peripherer Neuropathien bei Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung war unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation signifikant höher als unter Lap+Cap. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Am häufigsten waren periphere Neuropathien NCI-CTCAE Grad 1 (15,7 % vs. 11,8 %) und Grad 2 (7,3 % vs. 4,7 %). Schwere Neuropathien (≥ Grad 3) traten unter T-DM1 bei 12 Patienten (4,0 %) vs. einem Patienten (0,3 %) unter Lap+Cap auf.

Die Mehrheit der beobachteten peripheren Neuropathien unter Therapie mit T-DM1 war leicht, sensorisch und reversibel. In seltenen Fällen entwickelten die Patienten schwere Neuropathien (Grad 3 oder 4) – entsprechend der Fachinformation sollte die Therapie mit T-DM1 in solchen Fällen vorübergehend unterbrochen werden bis eine Besserung ≤ Grad 2 eintritt. Um entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, sollten die Patienten kontinuierlich auf klinische Zeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Thrombozytopenie und Blutungen

Thrombozytopenien traten bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation signifikant häufiger auf als im Lap+Cap Behandlungsarm, was durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt wurde. Die Mehrheit der Thrombozytopenien war leicht oder moderat. Thrombozytopenien ≥ Grad 3 wurden bei 10,6 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,3 % unter Lap+Cap beobachtet. Zudem traten die meisten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 vorübergehend auf und waren im Verlauf rückläufig, sodass bei den meisten Patienten keine Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen notwendig waren.

Blutungen traten bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation signifikant häufiger auf als im Lap+Cap Behandlungsarm, was auch durch die zeitadjustierte Analyse bestätigt wurde. Am Häufigsten wurden Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien beobachtet. Diese waren meist leicht oder moderat (NCI-CTCAE Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (≥ Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (Lap+Cap 1,0 % vs. 2,0 % unter T-DM1).

Die Thrombozytopenien sind ein identifiziertes Risiko einer T-DM1 Therapie. [130] Die im Vergleich zur Lap+Cap Therapie unter einer Behandlung mit T-DM1 gehäuft auftretenden Thrombozytopenien sind klinisch in der Regel gut beherrschbar und meist reversibel. Zudem sind entsprechende Veränderungen durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar. Bei den seltenen NCI-CTCAE ≥ Grad 3 Ereignissen musste ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Klinisch zeigten sich gehäuft Blutungen, welche jedoch meist leicht waren und keine Behandlung erforderten.

Infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (charakteristischer Weise mit Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber, Blutdruckabfall, Atemnot oder Herzrasen einhergehend) traten bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 vergleichbar selten wie in der Gesamtpopulation auf. Die Reaktionen waren immer leicht oder moderat (NCI-CTCAE Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Diese geringe Anzahl an Ereignissen war insofern nicht unerwartet, da alle einge-

schlossenen Patienten eine vorausgehende Therapie mit Trastuzumab Roche tolerierten bzw. Patienten mit vorausgehenden schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen nach Trastuzumabgabe von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Pneumonitis

Eine Pneumonitis (entzündliche Veränderung der Lunge) als unerwünschtes Ereignis trat in beiden Behandlungsarmen bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung vergleichbar selten wie bei der Gesamtpopulation auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Hypokaliämie

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Hypokaliämie bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Insgesamt trat unter T-DM1-Therapie bei 3,0 % aller Patienten eine schwere Hypokaliämie (≥ Grad 3) im Vergleich zu 4,0 % unter Lap+Cap auf.

Der Abfall der Kaliumkonzentration war meistens leicht oder moderat, reversibel und ohne bleibende Folgen. Bei keinem Patienten traten Herzrhythmusstörungen aufgrund der Veränderung des Kaliumspiegels auf.

Nierenerkrankungen

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Nierenerkrankung bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Sehstörungen

Die Inzidenz von Sehstörungen bei den Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung war unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation signifikant höher als im Lap+Cap Behandlungsarm. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Das am häufigsten berichtete UE war „unscharfes Sehen“. Bei keinem Patienten musste die Therapie mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

UE ≥ 30 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Bei den am häufigsten aufgetretenen UE bestätigten sich für die Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung die beschriebenen Ergebnisse bei der Gesamtpopulation:

Mit einer Inzidenz von 25,0 % erlitten die Patienten unter Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 78,8 % unter Therapie mit Lap+Cap. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Schwere (Grad 3) und damit besonders patientenrelevante Diarrhöen traten unter Lap+Cap bei 19,2 % der Patienten auf – im Vergleich zu 2,3 % unter T-DM1.

Als weiteres sehr häufiges gastrointestinales UE trat eine **Nausea** bei 38,0 % der Patienten unter Therapie mit T-DM1 gegenüber 40,7 % unter Lap+Cap auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Die meisten UE waren leicht oder moderat; schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (1,0 % unter T-DM vs. 2,0 % unter Lap+Cap).

Die Inzidenz einer **Fatigue** betrug 33,0 % unter Therapie mit T-DM1 und war damit häufiger als unter Lap+Cap mit 25,3 % .Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. . Insgesamt waren auch hier die meisten Ereignisse leicht oder moderat; schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (2,3 % unter T-DM1 vs. 3,4 % unter Lap+Cap).

Neben einer Diarrhö ist das **Hand-Fuß-Syndrom** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, PPE) als sehr häufige und dosislimitierende Nebenwirkung unter der Therapie mit Lap+Cap beschrieben. [24;36] Die Inzidenz bei der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung betrug unter Lap+Cap 58,2 % und war damit statistisch signifikant höher im Vergleich zu 1,7 % ($p < 0,0001$) unter T-DM1. Dieser deutliche Vorteil einer Behandlung mit T-DM1 hinsichtlich des Auftretens eines PPE zeigte sich ebenso in den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen. Das Hand-Fuß-Syndrom war meist leicht oder moderat ausgeprägt. Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 17,8 % der Patienten auf – unter der Therapie mit T-DM1 wurden keine berichtet.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT - Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

4.3.1.3.4.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.4.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> - RCT

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppenmerkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	84 / 226 (37,2 %) 24 / 56 (42,9 %) 9 / 20 (45,0 %)	25,3 (20,9;) 21,7 (14,0;) 23,2 (9,1;)	76 / 228 (33,3 %) 16 / 55 (29,1 %) 7 / 20 (35,0 %)	30,9 (25,4;) 34,3 (18,5; 34,3) 24,3 (14,7; 34,1)	0,77 [0,57; 1,06] 0,71 [0,38; 1,34] 0,55 [0,19; 1,55]	0,1043 0,2905 0,2515	0,9355
Altersgruppe	<65 ≥65	109 / 274 (39,8 %) 8 / 28 (28,6 %)	23,3 (20,4, 33,9) n.e. (16,8;)	92 / 278 (33,1 %) 7 / 25 (28,0 %)	27,8 (24,6; 34,3) n.e. (13,1;)	0,73 [0,55; 0,96] 1,06 [0,38; 2,92]	0,0247 0,9145	0,6227
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	109 / 274 (39,8 %) 6 / 20 (30,0 %) 2 / 8 (25,0 %)	23,3 (20,4; 33,9) n.e. (12,5;) n.e. (7,6;)	92 / 278 (33,1 %) 6 / 24 (25,0 %) 1 / 1 (100 %)	27,8 (24,6; 34,3) n.e. (13,1;) 11.4 (;)	0,73 [0,55; 0,96] 0,80 [0,26; 2,48] 7,48 [0,47; 120]	0,0247 0,6955 0,0941	0,1902
Region	USA West-Europa Asien Weitere	24 / 56 (42,9 %) 35 / 107 (32,7 %) 23 / 50 46,0 %) 35 / 89 (39,3 %)	22,6 (13,6;) 28,6 (23,1;) 21,7 (13,6;) 23,3 (17,4; 33,9)	19 / 63 (30,2 %) 38 / 100 (38,0 %) 13 / 50 (26,0 %) 29 / 90 (32,2 %)	34,1 (30,9;) 25,7 (21,3;) 34,3 (18,5; 34,3) 26,1 (22,8;)	0,59 [0,32; 1,08] 1,00 [0,63; 1,59] 0,52 [0,26; 1,05] 0,73 [0,45; 1,20]	0,0843 0,9966 0,0648 0,2102	0,3631
Baseline ECOG Status	0 1+	65 / 195 (33,3 %) 50 / 102 (49,0 %)	28,6 (22,6;) 21 (12,9; 24,6)	51 / 189 (27,0 %) 48 / 113 (42,5 %)	34,1 (26,1;) 22,8 (19,1; 30,9)	0,72 [0,50; 1,03] 0,76 [0,51; 1,12]	0,0723 0,1633	0,9121
Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC od. mBC	0-1 >1	60 / 174 (34,5 %) 57 / 128 (44,5 %)	27,9 (20,4;) 22,7 (17,5; 28,6)	55 / 164 (33,5 %) 44 / 139 (31,7 %)	27,8 (22,9;) 30,9 (24,5;)	0,86 [0,59; 1,24] 0,64 [0,43; 0,95]	0,4071 0,0256	0,2973

Parameter	Subgruppenmerkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	97 / 256 (37,9 %) 20 / 46 (43,5 %)	23,3 (20,9; n.e.) 23,7 (12,6; 33,9)	86 / 261 (33,0 %) 13 / 42 (31,0 %)	27,8 (24,6; 34,3) NE (22,7;)	0,79 [0,59; 1,06] 0,57 [0,28; 1,15]	0,1114 0,1113	0,3387
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	90 / 241(37,3 %) 27 / 61 (44,3 %)	24,6 (21,0;) 19,3 (12,9; 33,9)	76 / 243 (31,3 %) 23 / 60 (38,3 %)	31,9 (25,7;) 26,3 (20,0;)	0,75 [0,55; 1,02] 0,74 [0,42; 1,30]	0,0677 0,2925	0,9074
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	86 / 200 (43,0 %) 31 / 102 (30,4 %)	23,1 (17,5; 25,3) n.e. (20,9; n.e.)	84 / 212 (39,6 %) 15 / 91 (16,5 %)	26,1 (21,1; 31,9) 34,3 (34,3; n.e.)	0,81 [0,60; 1,09] 0,48 [0,26, 0,88]	0,1638 0,0158	0,1333
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR-	62 / 155 (40 %) 54 / 141 (38,3 %)	23,3 (19,3;) 23,7 (17,2;)	45 / 154 (29,2 %) 51 / 143 (35,7 %)	31,9 (25,4;) 30,9 (22,8;)	0,63 [0,43; 0,92] 0,82 [0,56; 1,20]	0,0172 0,3068	0,3691

Ereignis bezieht sich hier auf den Tod.

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Teilpopulation 1 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.4.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> - RCT

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Rasse	Kaukasisch	126 / 226 (55,8 %)	7,6 (6,1; 8,8)	118 / 228 (51,8 %)	9,7 (7,9; 12,3)	0,69 [0,54; 0,89]	0,0044	0,8835
	Asiatisch	44 / 56 (78,6 %)	6,1 (4,2; 8,3)	36 / 55 (65,5 %)	8,2 (5,3; 10,6)	0,75 [0,48; 1,17]	0,21	
	Weitere	12 / 20 (60,0 %)	5,6 (4,1; 13,3)	10 / 20 (50,0 %)	7,3 (5,5; 11,0)	0,80 [0,34; 1,90]	0,6255	
Altersgruppe	<65	168 / 274 (61,3 %)	6,8 (5,8; 8,3)	150 / 278 (54,0 %)	9,6 (7,9; 10,9)	0,68 [0,54; 0,85]	0,0006	0,2722
	≥65	14 / 28 (50,0 %)	9,5 (5,6; 15,3)	14 / 25 (56,0 %)	6,7 (4,3;)	1,13 [0,54; 2,38]	0,7455	
Altersgruppe	<65	168 / 274 (61,3 %)	6,8 (5,8; 8,3)	150 / 278 (54,0 %)	9,6 (7,9; 10,9)	0,68 [0,54; 0,85]	0,0006	0,1899
	65-74	10 / 20 (50,0 %)	9,5 (4,4; 15,3)	13 / 24 (54,2 %)	8,3 (4,3;)	1,01 [0,44; 2,32]	0,972	
	≥75	4 / 8 (50,0 %)	9,6 (7,6; 16,0)	1 / 1 (100 %)	2,7 (;)	18 E7 [0,00;…]	0,0253	
Region	USA	27 / 56 (48,2 %)	7,6 (4,3; 9,7)	34 / 63 (54,0 %)	9,0 (5,9; 10,9)	0,84 [0,51; 1,40]	0,5038	0,8112
	West-Europa	64 / 107 (59,8 %)	6,8 (5,6; 9,6)	56 / 100 (56,0 %)	10,9 (6,9; 12,9)	0,59 [0,41; 0,85]	0,0039	
	Asien	41 / 50 (82,0 %)	6,1 (4,2; 8,3)	31 / 50 (62,0 %)	7,0 (4,3; 10,6)	0,69 [0,43; 1,11]	0,127	
	Weitere	50 / 89 (56,2 %)	8,3 (5,7; 9,7)	43 / 90 (47,8 %)	9,0 (6,9; 15,2)	0,76 [0,50; 1,15]	0,1846	
Baseline ECOG Status	0	110 / 195 (56,4 %)	8,1 (6,4; 9,5)	94 / 189 (49,7 %)	10,3 (9,0; 12,9)	0,66 [0,50; 0,87]	0,0035	0,5190
	1+	70 / 102 (68,6 %)	5,6 (4,2; 8,3)	69 / 113 (61,1 %)	6,8 (5,5; 8,6)	0,79 [0,56; 1,10]	0,1627	
Anzahl voran-gegangener Chemotherapier egime gegen LABC od. mBC	0-1	97 / 174 (55,7 %)	7,4 (6,0; 9,3)	82 / 164 (50,0 %)	10,6 (8,1; 12,9)	0,69 [0,51; 0,92]	0,0123	0,7701
	>1	85 / 128 (66,4 %)	6,9 (5,6; 8,3)	82 / 139 (59,0 %)	8,2 (6,9; 9,8)	0,72 [0,53; 0,98]	0,034	

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja	154 / 256 (60,2 %)	7,6 (6,1; 8,4)	144 / 261 (55,2 %)	9,6 (7,2; 10,6)	0,74 [0,59; 0,93]	0,0094	0,2099
	Nein[b]	28 / 46 (60,9 %)	5,7 (4,1; 6,9)	20 / 42 (47,6 %)	8,3 (5,6; 23,7)	0,54 [0,30; 0,97]	0,0366	
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja	143 / 241 (59,3 %)	8,2 (6,2; 8,5)	131 / 243 (53,9 %)	9,7 (7,9; 11,1)	0,71 [0,56; 0,91]	0,0055	0,6807
	Nein[b]	39 / 61 (63,9 %)	5,6 (4,1; 6,9)	33 / 60 (55,0 %)	6,9 (5,4; 9,8)	0,67 [0,42; 1,08]	0,0985	
Art der Erkrankung	Viszeral*	129 / 200 (64,5 %)	6,8 (5,6, 8,1)	123 / 212 (58,0 %)	8,3 (6,9; 9,8)	0,71 [0.56; 0.91]	0,0076	0,7439
	Nicht-viszeral	53 / 102 (52,0 %)	9,3 (6,1; 11,0)	41 / 91 (45,1 %)	12,4 (8,3; 18,5)	0,65 [0,43; 0,98]	0,0385	
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+	91 / 155 (58,7 %)	8,2 (6,2; 8,8)	82 / 154 (53,2 %)	9,0 (7,0; 11,1)	0,71 [0,52; 0,95]	0,0232	0,6416
	ER- u. PR-	90 / 141 (63,8 %)	6,0 (4,2; 7,6)	77 / 143 (53,8 %)	9,8 (6,8; 11,1)	0,66 [0,48; 0,89]	0,007	

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression oder Tod, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation 1 entsprechen denen Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> - RCT

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap RR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion in % ARR [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	46 / 168 (27,4 %) 19 / 47 (40,4 %) 8 / 16 (50,0 %)	78 % 183 (42,6 %) 17 / 45 (37,8 %) 11 / 16 (68,8 %)	1,56 [1,16; 2,10] 0,94 [0,56; 1,56] 1,38 [0,76; 2,48]	0,0036 0,795 0,2909	0,2475	1,97 [1,26; 3,08] 0,90 [0,39; 2,07] 2,20 [0,52; 9,30]	15,2 % [5,4 %; 25,1 %] -2,6 % [-22,6 %; 17,3 %] 18,8 % [-14,7 %; 52,2 %]
Altersgruppe	<65 ≥65	70 / 210 (33,3 %) 3 / 21 (14,3 %)	96 / 221 (43,4 %) 10 / 23 (43,5 %)	1,30 [1,02; 1,66] 3,04 [0,97; 9,58]	0,0329 0,0571	0,1398	1,54 [1,04; 2,27] 4,62 [1,06; 20,16]	10,1 % [1,0 %; 19,2 %] 29,2 % [4,0 %; 54,4 %]
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	70 / 210 (33,3 %) 2 / 15 (13,3 %) 1 / 6 (16,7 %)	96 / 221 (43,4 %) 10 / 22 (45,5 %) 0 / 1 (0,0 %)	1,30 [1,02; 1,66] 3,41 [0,87; 13,40] 0,0	0,0329 0,0791 n.e.	0,2493	1,54 [1,04; 2,27] 5,42 [0,98; 29,92] n.e.	10,1 % [1,0 %; 19,2 %] 32,1 % [5,1 %; 59,1 %] -16,7 % [-46,5 %; 13,2 %]
Region	USA West-Europa Asien Weitere	14 / 41 (34,1 %) 19 / 83 (22,9 %) 17 / 41 (41,5 %) 23 / 66 (34,8 %)	25 / 52 (48,1 %) 38 / 83 (45,8 %) 17 / 41 (41,5 %) 26 / 68 (38,2 %)	1,41 [0,85; 2,35] 2,00 [1,26; 3,17] 1,00 [0,60; 1,67] 1,10 [0,70; 1,72]	0,1889 0,0031 1 0,6844	0,1826	1,79 [0,77; 4,15] 2,84 [1,46; 5,56] 1,00 [0,42; 2,41] 1,16 [0,57; 2,34]	13,9 % [-5,9 %; 33,8 %] 22,9 % [8,9 %; 36,9 %] 0,0 % [-21,3 %; 21,3 %] 3,4 % [-13 %; 19,7 %]
Baseline ECOG Status	0 1+	50 / 143 (35,0 %) 23 / 83 (27,7 %)	67 / 146 (45,9 %) 39 / 97 (40,2 %)	1,31 [0,99; 1,75] 1,45 [0,95; 2,22]	0,0611 0,0852	0,7915	1,58 [0,98; 2,53] 1,75 [0,94; 3,29]	10,9 % [-0,3 %; 22,2 %] 12,5 % [-1,2 %; 26,2 %]
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1 >1	46 / 135 (34,1 %) 27 / 96 (28,1 %)	55 / 126 (43,7 %) 51 / 118 (43,2 %)	1,28 [0,94; 1,74] 1,54 [1,05; 2,25]	0,1141 0,027	0,5020	1,50 [0,91; 2,47] 1,95 [1,10; 3,46]	9,6 % [-2,2 %; 21,4 %] 15,1 % [2,4 %; 27,8 %]

Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	63 / 200 (31,5 %) 10 / 31 (32,3 %)	87 / 211 (41,2 %) 19 / 33 (57,6 %)	1,31 [1,01; 1,70] 1,79 [0,99; 3,21]	0,0426 0,0536	0,2608	1,53 [1,02; 2,29] 2,85 [1,03; 7,92]	9,7 % [0,5 %; 19,0 %] 25,3 % [1,8 %; 48,9 %]
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	60 / 188 (31,9 %) 13 / 43 (30,2 %)	85 / 197 (43,1 %) 21 / 47 (44,7 %)	1,35 [1,04; 1,76] 1,48 [0,85; 2,57]	0,0247 0,1673	0,7741	1,62 [1,07; 2,46] 1,86 [0,78; 4,44]	11,2 % [1,6 %; 20,8 %] 14,4 % [-5,3 %; 34,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	58 / 174 (33,3 %) 15 / 57 (26,3 %)	85 / 189 (45,0 %) 21 / 55 (38,2)	1,35 [1,04; 1,76] 1,45 [0,84; 2,51]	0,0255 0,1842	0,9031	1,64 [1,07; 2,50] 1,73 [0,78, 3,86]	11,6 % [1,7 %; 21,6 %] 11,9 % [-5,3%; 29,1 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR-	40 / 115 (34,8 %) 32 / 114 (28,1 %)	58 / 121 (47,9 %) 48 / 120 (40,0 %)	1,38 [1,01; 1,88] 1,43 [0,99; 2,06]	0,0437 0,0583	0,9786	1,73 [1,02; 2,92] 1,71 [0,99; 2,96]	13,2 % [0,7 %; 25,6 %] 11,9 % [-0,1 %; 24,0 %]

n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Teilpopulation 1 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.4.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> - RCT

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Rasse	Kaukasisch	124 / 205 (60,5 %)	4,5 (3,5; 6,4)	106 / 209 (50,7 %)	8,3 (5,6; 11,7)	0,66 [0,51; 0,86]	0,0017	0,0043
	Asiatisch	33 / 54 (61,1 %)	4,8 (2,8; 8,1)	37 / 50 (74,0 %)	3,0 (2,8; 5,6)	1,36 [0,84; 2,18]	0,1997	
	Weitere	6 / 19 (31,6 %)	n.a. (4,1;)	11 / 18 (61,1 %)	5,7 (2,8; 8,1)	2,05 [0,75; 5,56]	0,1521	
Altersgruppe	<65	146 / 254 (57,5 %)	5,5 (4,2; 6,9)	141 / 256 (55,1 %)	5,9 (5,2; 8,5)	0,81 [0,64; 1,02]	0,0769	0,6150
	≥65	17 / 24 (70,8 %)	4,2 (2,8; 8,1)	13 / 21 (61,9 %)	4,3 (2,8; 8,9)	1,01 [0,48; 2,10]	0,9916	
Altersgruppe	<65	146 / 254 (57,5 %)	5,5 (4,2; 6,9)	141 / 256 (55,1 %)	5,9 (5,2; 8,5)	0,81 [0,64; 1,02]	0,0769	0,8286
	65-74	14 / 17 (82,4 %)	3,4 (1,6; 4,7)	12 / 20 (60,0 %)	4,3 (2,2;)	0,80 [0,36; 1,76]	0,5782	
	≥75	3 / 7 (42,9 %)	n.a. (1,5;)	1 / 1 (100,0 %)	8,9 (;)	1,35 [0,13; 13,71]	0,7997	
Region	USA	32 / 53 (60,4 %)	4,9 (2,8; 7,1)	32 / 60 (53,3 %)	8,1 (4,2; 18,6)	0,72 [0,44; 1,18]	0,1826	0,2177
	West-Europa	56 / 94 (59,6 %)	4,2 (2,9; 7,4)	46 / 91 (50,5 %)	7,2 (4,4; 16,2)	0,67 [0,45; 0,99]	0,0443	
	Asien	31 / 49 (63,3 %)	4,8 (2,8; 8,1)	34 / 46 (73,9 %)	3,5 (2,8; 5,6)	1,27 [0,78; 2,08]	0,3225	
	Weitere	44 / 82 (53,7 %)	8,3 (4,1; 10,4)	42 / 80 (52,5 %)	5,7 (4,3;)	0,86 [0,56; 1,31]	0,4729	
Baseline ECOG Status	0	110 / 186 (59,1 %)	5,1 (3,5; 6,9)	100 / 174 (57,5 %)	5,6 (4,3; 8,3)	0,86 [0,66; 1,13]	0,282	0,6785
	1+	51 / 89 (57,3 %)	4,9 (3,0; 8,1)	54 / 102 (52,9 %)	7,1 (4,3; 16,2)	0,77 [0,53; 1,14]	0,1911	
Anzahl voran-gegangener Chemotherapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1	97 / 159 (61 %)	4,7 (3,5; 6,9)	85 / 151 (56,3 %)	5,7 (4,3; 8,4)	0,79 [0,59; 1,05]	0,1007	0,6515
	>1	66 / 119 (55,5 %)	5,1 (3,1; 9,7)	69 / 126 (54,8 %)	5,6 (4,3; 9,7)	0,87 [0,62; 1,22]	0,4251	

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja	137 / 233 (58,8 %)	4,9 (4,1; 6,9)	134 / 238 (56,3 %)	5,6 (4,9; 8,5)	0,83 [0,65; 1,05]	0,1226	0,8105
	Nein[b]	26 / 45 (57,8 %)	4,3 (3,1; 8,1)	20 / 39 (51,3 %)	7,4 (3,0;)	0,78 [0,44; 1,40]	0,3862	
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja	131 / 221 (59,3 %)	4,7 (3,7, 6,4)	123 / 221 (55,7 %)	5,9 (5,3; 8,9)	0,79 [0,62; 1,01]	0,0653	0,5378
	Nein[b]	32 / 57 (56,1 %)	5,6 (3,1; 8,3)	31 / 56 (55,4 %)	5,2 (2,9; 8,4)	0,95 [0,58; 1,56]	0,8044	
Art der Erkrankung	Viszeral*	104 / 181 (57,5 %)	4,3 (3,1, 5,9)	106 / 194 (54,6 %)	5,7 (4,9; 8,3)	0,81 [0,62; 1,06]	0,1239	0,8544
	Nicht-viszeral	59 / 97 (60,8 %)	5,6 (4,2, 8,5)	48 / 83 (57,8 %)	6,0 (3,3; 14,5)	0,84 [0,57; 1,23]	0,3759	
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+	86 / 141 (61,0 %)	4,2 (2,9; 5,9)	84 / 146 (57,5 %)	5,6 (4,3; 8,4)	0,82 [0,61; 1,11]	0,186	0,9698
	PR- u. ER-	74 / 131 (56,5 %)	5,6 (4,2; 8,1)	67 / 126 (53,2 %)	6,0 (4,3; 14,5)	0,81 [0,58; 1,12]	0,1988	

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Symptomprogression definiert als eine Verminderung um mindestens 5 Punkte im TOI-PFB Score.

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression in der Teilpopulation 1 entsprechen weitestgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.3.2 <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> - RCT

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin**	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap RR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert[a]**	**p-Wert Test auf Inter-aktion**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]**
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**					
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	101 / 205 (49,3 %) 30 / 54 (55,6 %) 14 / 19 (73,7 %)	117 / 209 (56,0 %) 24 / 50 (48,0 %) 10 / 18 (55,6 %)	1,14 [0,95; 1,37] 0,86 [0,59; 1,26] 0,75 [0,46; 1,23]	0,173 0,4441 0,2614	0,1747	1,31 [0,89; 1,93] 0,74 [0,34; 1,60] 0,45 [0,11; 1,78]	6,7 % [-2,9 %; 16,3 %] -7,6 % [-26,7 %; 11,6 %] -18,1 % [-48,4 %; 12,2 %]
Altersgruppe	<65 ≥65	136 / 254 (53,5 %) 9 / 24 (37,5 %)	139 / 256 (54,3 %) 12 / 21 (57,1 %)	1,01 [0,86; 1.19] 1,52 [0,81; 2,88]	0,8645 0,194	0,2230	1,03 [0,73; 1,46] 2.22 [0,67; 7,35]	0,8 % [-7,9 %; 9,4 %] 19,6 % [-9,0 %; 48,3 %]
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	136 / 254 (53,5 %) 6 / 17 (35,3 %) 3 / 7 (42,9 %)	139 / 256 (54,3 %) 11 / 20 (55,0 %) 1 / 1 (100,0%)	1,01 [0,86; 1,19] 1,56 [0,73; 3,32] 2.33 (0,99; 5,49)	0,8645 0,2501 0,0522	0,2599	1,03 [0,73; 1,46] 2,24 [0,59; 8,46] n.e.	0,8 % [-7,9 %; 9,4 %] 19,7 % [-11,8 %; 51,2 %] 57,1 % [20,5 %; 93,8 %]
Region	USA West-Europa Asien Weitere	27 / 53 (50,9 %) 44 / 94 (46,8 %) 29 / 49 (59,2 %) 45 / 82 (54,9 %)	37 / 60 (61,7 %) 44 / 91 (48,4 %) 23 / 46 (50,0 %) 47 / 80 (58,8 %)	1,21 [0,87; 1,69] 1,03 [0,76; 1,40] 0,85 [0,58; 1,22] 1,07 [0,82; 1,40]	0,2581 0,8336 0,3729 0,6191	0,5449	1,55 [0,73; 3,28] 1,06 [0,60; 1,90] 0,69 [0,31; 1,55] 1,17 [0,63; 2,18]	10,7 % [-7,5 %; 29,0 %] 1,5 % [-12,9 %; 15,9 %] -9,2 % [-29,1 %; 10,8 %] 3,9 % [-11,4 %; 19,1 %]
Baseline ECOG Status	0 1+	91 / 186 (48,9 %) 54 / 89 (60,7 %)	89 / 174 (51,1 %) 61 / 102 (59,8 %)	1,05 [0,85; 1,29] 0,99 [0,78; 1,24]	0,673 0,9024	0,7304	1,09 [0,72; 1,65] 0,96 [0,54; 1,72]	2,2 % [-8,1 %; 12,6 %] -0,9 % [-14,8 %; 13,0 %]
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1 >1	79 / 159 (49,7 %) 66 / 119 (55,5 %)	81 / 151 (53,6 %) 70 / 126 (55,6 %)	1,08 [0,87; 1,34] 1,00 [0,80; 1,25]	0,4859 0,9883	0,6523	1,17 [0,75; 1,83] 1,00 [0,61; 1,66]	4,0 % [-7,2 %; 15,1 %] 0,1 % [-12,4 %; 12,5 %]

Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	120 / 233 (51,5 %) 25 / 45 (55,6 %)	132 / 238 (55,5 %) 19 / 39 (48,7 %)	1,08 [0,91; 1,28] 0,88 [0,58; 1,33]	0,3897 0,5348	0,3620	1,17 [0,82; 1,69] 0,76 [0,32; 1,80]	4,0 % [-5,0 %; 13,0 %] -6,8 % [-28,2 %; 14,5 %]
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	111 / 221 (50,2 %) 34 / 57 (59,6 %)	124 / 221 (56,1 %) 27 / 56 (48,2 %)	1,12 [0,94; 1,33] 0,81 [0,57; 1,14]	0,2163 0,2271	0,0993	1,27 [0,87; 1,84] 0,63 [0,30; 1,33]	5,9 % [-3,4 %; 15,2 %] -11,4 % [-29,7 %; 6,8 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	88 / 181 (48,6 %) 57 / 97 (58,8 %)	106 / 194 (54,6 %) 45 / 83 (54,2 %)	1,12 [0,92; 1,37] 0,92 [0,71; 1,20]	0,2458 0,5417	0,2439	1,27 [0,85; 1,91] 0,83 [0,46; 1,50]	6,0 % [-4,1 %; 16,1 %] -4,5 % [-19,1 %; 10,0 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ PR- u. ER-	68 / 141 (48,2 %) 73 / 131 (55,7 %)	82 / 146 (56,2 %) 66 / 126 (52,4 %)	1,17 [0,93; 1,46] 0,94 [0,75; 1,18]	0,1808 0,5912	0,1883	1,38 [0,86; 2,19] 0,87 [0,54; 1,43]	7,9 % [-3,6 %; 19,5 %] -3,3 % [-15,5 %; 8,8 %]

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome definiert als eine Erhöhung um 5 Punkte des TOI-PFB Score.

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verbesserung der Symptome in der Teilpopulation 1 entsprechen weitestgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verbesserung der Symptome in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.4 <Sicherheit> - RCT

4.3.1.3.4.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Alters-gruppe	< 65	262 / 269 (97,4 %)	264 / 276 (95,7 %)	0,98 [0,95; 1,01]	0,2657	0,1874	0,59 [0,23; 1,52]	-1,7 % [-4,8 %; 1,3 %]
	≥ 65	27 / 28 (96,4 %)	24 / 14 (100,0 %)	1,04 [0,97; 1,11]	0,3173		n.e.	3,6 % [-3,3 %; 10,4 %]
				0,96 [0,90; 1,04] #				
Alters-gruppe	< 65	262 / 269 (97,4 %)	264 / 276 (95,7 %)	0,98 [0,95; 1,01]	0,2657	0,3502	0,59 [0,23; 1,52]	-1,7[-4,8 %; 1,3 %]
	65-74	19 / 20 (95,0 %)	23 / 23 (100,0 %)	1,05 [0,95; 1,16]	0,3174		n.e.	5,0 % [-4,6 %; 14,6 %]
				0,95 [0,86; 1,05] #				
	≥ 75	8 / 8(100,0 %)	1 / 1 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	214 / 222 (96,4 %)	215 / 227 (94,7 %)	0,98 [0,94; 1,02]	0,3869	n.e.	0,67 [0,27; 1,67]	-1,7 % [-5,5 %; 2,1 %]
	Asiatisch	55 / 55 (100,0 %)	53 / 53 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	20 / 20 (100,0 %)	20 / 20 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	54 / 55 (98,2 %)	62 / 63 (98,4 %)	1,00 [0,96; 1,05]	0,9231	0,1634	1,15 [0,07; 18,80]	0,2 % [-4,5 %; 4,9 %]
				1,00 [0,95; 1,05] #				
	West-Europa	102 / 106 (96,2 %)	99 / 100 (99,0 %)	1,03 [0,99; 1,07]	0,1904		3,88 [0,43; 35,34]	2,8 % [-1,3 %; 6,9 %]
				0,97 [0,93; 1,01] #				
	Asien	49 / 49 (100,0 %)	48 / 48 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	84 / 87 (96,6 %)	79 / 89 (88,8 %)	0,92 [0,85; 1,00]	0,0495		0,28 [0,08; 1,06]	-7,8 % [-15,4 %; -0,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	189 / 197 (95,9 %)	200 / 209 (95,7 %)	1,00 [0,96; 1,04]	0,9018	0,0506	0,94 [0,36; 2,49]	-0,2 % [-4,1 %; 3,6 %]
	Nicht-viszeral	100 / 100 (100 %)	88 / 91 (96,7 %)	0,97 [0,93; 1,00]	0,0833		n.e.	-3,3 % [-7,0 %; 0,4 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Parameter	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Teilpopulation 1 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-124: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse / Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse / Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	4.357 / 189,43	2.300,0 [2.232,2; 2.369,3]	4.626 / 245,42	1.884,9 [1.831,0; 1.940,0]
	≥ 65	540 / 20,67	2.613,1 [2.397,3; 2.843,1]	361 / 17,94	2.012,1 [1.809,9; 2.230,8]
Altersgruppe	< 65	4.357 / 189,43	2.300,0 [2.232,2; 2.369,3]	4.626 / 245,42	1.884,9 [1.831,0; 1.940,0]
	65-74	328 / 13,76	2.383,2 [2.132,2; 2.655,5]	355 / 17,68	2.007,8 [1.804,3; 2.227,9]
	≥ 75	212 / 6,90	3.071,5 [2.671,9; 3.514,0]	6 / 0,26	2.306,8 [846,6; 5.021,0]
Rasse	Kaukasisch	3.601 / 156,45	2.301,7 [2.227,1; 2.378,1]	3.662 / 207,58	1.764,2 [1.707,5; 1.822,3]
	Asiatisch	949 / 40,43	2.347,4 [2.200,4; 2.501,7]	889 / 39,41	2.256,0 [2.110,1; 2.409,3]
	Weitere	347 / 13,22	2.624,1 [2.355,2; 2.915,2]	436 / 16,38	2.661,7 [2.417,7; 2.923,7]
Region	USA	1.205 / 37,99	3.171,9 [2.995,3; 3.356,1]	1.394 / 55,52	2.510,9 [2.380,8; 2.646,2]
	West-Europa	1.623 / 67,24	2.413,7 [2.297,7; 2.534,0]	1.636 / 89,55	1.827,0 [1.739,5; 1.917,7]
	Asien	853 / 36,15	2.359,9 [2.204,2; 2.523,8]	803 / 36,84	2.179,5 [2.031,3; 2.335,6]
	Weitere	1.216 / 68,72	1.769,4 [1.671,4; 1.871,7]	1.154 / 81,45	1.416,8 [1.336,2; 1.500,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	3.137 / 124,46	2.520,5 [2.433,1; 2.610,3]	3.336 / 171,21	1.948,5 [1.883,0; 2.015,8]
	Nicht-viszeral	1.760 / 85,64	2.055,1 [1.960,2; 2.153,4]	1.651 / 92,16	1.791,5 [1.706,1; 1.880,1]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> - RCT

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65 ≥ 65	53 / 269 (19,7 %) 5 / 28 (17,9 %)	45 / 276 (16,3 %) 12 / 24 (50,0 %)	0,83 [0,58; 1,19] 2,80 [1,15; 6,82] 0,36 [0,15; 0,87] [#]	0,3028 0,0233	0,0071	0,79 [0,51; 1,23] 4,60 [1,31; 16,14]	-3,4 % [-9,8 %; 3,1 %] 32,1 % [7,6 %; 56,7 %]
Alters-gruppe	< 65 65-74 ≥ 75	53 / 269 (19,7 %) 3 / 20 (15,0 %) 2 / 8 (25,0 %)	45 / 276 (16,3 %) 12 / 23 (52,2 %) 0 / 1 (0,0 %)	0,83 [0,58; 1,19] 3,48 [1,14; 10,6] 0,29 [0,09; 0,88] [#] ne	0,3028 0,0283 ne	0,0147	0,79 [0,51; 1,23] 6,18 [1,41; 27,02] ne	-3,4 % [-9,8 %; 3,1 %] 37,2 % [11,5 %; 62,9 %] -25,0 % [-55,0 %; 5,0 %]
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	46 / 222 (20,7 %) 10 / 55 (18,2 %) 2 / 20 (10,0 %)	47 / 227 (20,7 %) 6 / 53 (11,3 %) 4 / 20 (20,0 %)	1,00 [0,70; 1,435] 0,62 [0,24; 1,59] 2,00 [0,41; 9,71] 0,50 [0,10; 2,43] [#]	0,9967 0,3228 0,3899	0,4103	1,00 [0,63; 1,58] 0,57 [0,19; 1,71] 2,25 [0,36; 13,97]	-0,0 % [-7,5 %; 7,5 %] -6,9 % [-20,2 %; 6,4 %] 10,0 % [-11,9 %; 31,9 %]
Region	USA West-Europa Asien Weitere	14 / 55 (25,5 %) 22 / 106 (20,8 %) 10 / 49 (20,4 %) 12 / 87 (13,8 %)	15 / 63 (23,8 %) 25 / 100 (25,0 %) 4 / 48 (8,3 %) 13 / 89 (14,6 %)	0,94 [0,50; 1,76] 1,21 [0,73; 1,99] 0,83 [0,50; 1,37] [#] 0,41 [0,14; 1,21] 1,06 [0,51; 2,19] 0,94 [0,46; 1,95] [#]	0,8359 0,4689 0,107 0,8772	0,3197	0,92 [0,40; 2,12] 1,27 [0,66; 2,44] 0,36 [0,10; 1,22] 1,07 [0,46; 2,49]	-1,6 % [-17,2 %; 13,9 %] 4,2 % [-7,2 %; 15,7 %] -12,1 % [-25,8 %; 1,7 %] 0,8 % [-9,5 %; 11,1 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	40 / 197 (20,3 %) 18 / 100 (18,0 %)	40 / 209 (19,1 %) 17 / 91 (18,7 %)	0,94 [0,64; 1,40] 1,04 [0,57; 1,89] 0,96 [0,53; 1,75] [#]	0,7679 0,9032	0,7912	0,93 [0,57; 1,52] 1,05 [0,50; 2,18]	-1,2 % [-8,9 %; 6,6 %] 0,7 % [-10,3 %; 11,7 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis in der Teilpopulation 1 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-126: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	78 / 189,43	41,2 [32,6; 51,4]	72 / 245,42	29,3 [23,0; 37,0]
	≥ 65	5 / 20,67	24,2 [7,9; 56,5]	25 / 17,94	139,3 [90,2; 205,7]
Altersgruppe	< 65	78 / 189,43	41,2 [32,6; 51,4]	72 / 245,42	29,3 [23,0; 37,0]
	65-74	3 / 13,76	21,8 [4,5; 63,7]	25 / 17,68	141,4 [91,5; 208,7]
	≥ 75	2 / 6,90	29,0 [3,5; 104,7]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	63 / 156,45	40,3 [30,9; 51,5]	83 / 207,58	40,0 [31,9; 49,6]
	Asiatisch	17 / 40,43	42,1 [24,5; 67,3]	8 / 39,41	20,3 [8,8; 40,0]
	Weitere	3 / 13,22	22,7 [4,7; 66,3]	6 / 16,38	36,6 [13,4; 79,7]
Region	USA	17 / 37,99	44,8 [26,1; 71,7]	25 / 55,52	45,0 [29,1; 66,5]
	West-Europa	31 / 67,24	46,1 [31,3; 65,4]	37 / 89,55	41,3 [29,1; 57,0]
	Asien	17 / 36,15	47,0 [27,4; 75,3]	6 / 36,84	16,3 [6,0; 35,5]
	Weitere	18 / 68,72	26,2 [15,5; 41,4]	29 / 81,45	35,6 [23,8; 51,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	52 / 124,46	41,8 [31,2; 54,8]	70 / 171,21	40,9 [31,9; 51,7]
	Nicht-viszeral	31 / 85,64	36,2 [24,6; 51,4]	27 / 92,16	29,3 [19,3; 42,6]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	23 / 269 (8,6 %)	17 / 276 (6,2 %)	0,72 [0,39; 1,32]	0,2872	0,2634	0,70 [0,37; 1,35]	-2,4 % [-6,8 %; 2,0 %]
	≥ 65	11 / 28 (39,3 %)	4 / 24 (16,7 %)	0,42 [0,16; 1,16]	0,0949		0,31 [0,08; 1,15]	-22,6 % [-46.1 %; 0,8 %]
Alters-gruppe	< 65	23 / 269 (8,6 %)	17 / 276 (6,2 %)	0,72 [0,39; 1,32]	0,2872	0,4837	0,70 [0,37; 1,35]	-2,4 % [-6,8 %; 2,0 %]
	65-74	7 / 20 (35,0 %)	4 / 23 (17,4 %)	0,50 [0,17; 1,45]	0,2012		0,39 [0,10; 1,61]	-17,6 % [-43,6 %; 8,4 %]
	≥ 75	4 / 8 (50,0 %)	0 / 1 (0 %)	ne	n.e.		ne	-50,0 % [-84,6 %; -15,4 %]
Rasse	Kaukasisch	31 / 222 (14,0 %)	16 / 227 (7,0 %)	0,505 [0,28; 0,90]	0,0196	0,0775	0,47 [0,25; 0,88]	-6,9 % [-12,6 %; -1,3 %]
	Asiatisch	2 / 55 (3,6 %)	5 / 53 (9,4 %)	2,59 [0,53; 12,80] 0,39 [0,08; 1,90] #	0,2417		2,76 [0,51; 14,90]	5,8 % [-3,5 %; 15,1 %]
	Weitere	1 / 20 (5,0 %)	0 / 20 (0 %)	n.e.	n.e.		ne	-5,0 % [-14,6 %; 4,6 %]
Region	USA	6 / 55 (10,9 %)	4 / 63 (6,3 %)	0,58 [0,17; 1,96]	0,3815	0,1110	0,55 [0,15; 2,07]	-4,6 % [-14,8 %; 5,6 %]
	West-Europa	18 / 106 (17,0 %)	6 / 100 (6,0 %)	0,35 [0,15; 0,85]	0,0209		0,31 [0,12; 0,82]	-11,0 % [-19.5 %; -2,5 %]
	Asien	1 / 49 (2,0 %)	4 / 48 (8,3 %)	4,08 [0,47; 35,23] 0,24 [0,03; 2,11] #	0,2007		4,36 [0,47; 40,55]	6,3 % [-2,5 %; 15,1 %]
	Weitere	9 / 87 (10,3 %)	7 / 89 (7,9 %)	0,76 [0,30; 1,95]	0,5688		0,74 [0,26; 2,08]	-2,5 % [-11,0 %; 6,0 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	15 / 197 (7,6 %)	11 / 209 (5,3 %)	0,69 [0,33; 1,47]	0,3366	0,6735	0,67 [0,30; 1,51]	-2,4 % [-7,1 %; 2,4 %]
	Nicht-viszeral	19 / 100 (19,0 %)	10 / 91 (11,0 %)	0,58 [0,28; 1,18]	0,1313		0,53 [0,23; 1,20]	-8,0 % [-18,0 %; 2,0 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Parameter	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Als Behandlungsabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib und Capecitabin abgebrochen als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurden. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis in der Teilpopulation 1 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit Behandlunsgabbruch wegen unerwünschtem Ereignis in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-128: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	31 / 189,43	16,4 [11,1; 23,2]	17 / 245,42	6,9 [4,0; 11,1]
	≥ 65	17 / 20,67	82,3 [47,9; 131,7]	5 / 17,94	27,9 [9,1; 65,0]
Altersgruppe	< 65	31 / 189,43	16,4 [11,1; 23,2]	17 / 245,42	6,9 [4,0; 11,1]
	65-74	12 / 13,76	87,2 [45,1; 152,3]	5 / 17,68	28,3 [9,2; 66,0]
	≥ 75	5 / 6,90	72,4 [23,5; 169,1]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	45 / 156,45	28,8 [21,0; 38,5]	17 / 207,58	8,2 [4,8; 13,1]
	Asiatisch	2 / 40,43	5,0 [0,6; 17,9]	5 / 39,41	12,7 [4,1; 29,6]
	Weitere	1 / 13,22	7,6 [0,2; 42,1]	0 / 16,38	0,0 [0,0; 22,5]
Region	USA	12 / 37,99	31,6 [16,3; 55,2]	4 / 55,52	7,2 [2,0; 18,5]
	West-Europa	22 / 67,24	32,7 [20,5; 49,5]	6 / 89,55	6,7 [2,5; 14,6]
	Asien	1 / 36,15	2,8 [0,1; 15,4]	4 / 36,84	10,9 [3,0; 27,8]
	Weitere	13 / 68,72	18,9 [10,1; 32,4]	8 / 81,45	9,8 [4,2; 19,4]
Art der Erkrankung	Viszeral*	22 / 124,46	17,7 [11,1; 26,8]	10 / 171,21	5,8 [2,8; 10,7]
	Nicht-viszeral	26 / 85,64	30,4 [19,8; 44,5]	12 / 92,16	13,0 [6,7; 22,8]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> - RCT

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert[a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	154 / 269 (57,2 %)	113 / 276 (40,9 %)	0,72 [0,60; 0,85]	0,0002	0,3353	0,52 [0,37; 0,73]	-16,3 % [-24,6 %; -8,0 %]
	≥ 65	18 / 28 (64,3 %)	15 / 24 (62,5 %)	0,97 [0,64; 1,47]	0,8942		0,93 [0,30; 2,87]	-1,8 % [-28,1 %; 24,5 %]
Alters-gruppe	< 65	154 / 269 (57,2 %)	113 / 276 (40,9 %)	0,72 [0,60; 0,85]	0,0002	0,1713	0,52 [0,37; 0,73]	-16,3 % [-24,6 %; -8,0 %]
	65-74	12 / 20 (60,0 %)	15 / 23 (65,2 %)	1,09 [0,68; 1,73]	0,7258		1,25 [0,36; 4,32]	5,2 % [-23,8 %; 34,2 %]
				0,92 [0,58; 1,47] [#]				
	≥ 75	6 / 8 (75,0 %)	0 / 1 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-75,0 % [-105 %; -45,0 %]
Rasse	Kaukasisch	130 / 222 (58,6 %)	88 / 227 (38,8 %)	0,66 [0,54; 0,81]	< 0,0001	0,0141	0,45 [0,31; 0,65]	-19,8 % [-28,9 %; -10,7 %]
	Asiatisch	29 / 55 (52,7 %)	33 / 53 (62,3 %)	1,18 [0,85; 1,64]	0,3181		1,48 [0,69; 3,19]	9,5 % [-9,0 %; 28,1 %]
				0,85 [0,61; 1,17] [#]				
	Weitere	13 / 20 (65,0 %)	7 / 20 (35,0 %)	0,54 [0,27; 1,06]	0,0737		0,29 [0,08; 1,06]	-30 [-59,6 %; -0,4 %]
Region	USA	39 / 55 (70,9 %)	30 / 63 (47,6 %)	0,67 [0,49; 0,92]	0,0117	0,0125	0,37 [0,17; 0,80]	-23,3 % [-40,5 %; -6,1 %]
	West-Europa	59 / 106 (55,7 %)	39 / 100 (39,0 %)	0,70 [0,52; 0,94]	0,0194		0,51 [0,29; 0,89]	-16,7 % [-30,1 %; -3,2 %]
	Asien	25 / 49 (51,0 %)	31 / 48 (64,6 %)	1,27 [0,90; 1,79]	0,1807		1,75 [0,78; 3,95]	13,6 % [-5,9 %; 33,0 %]
				0,79 [0,56; 1,12] [#]				
	Weitere	49 / 87 (56,3 %)	28 / 89 (31,5 %)	0,56 [0,39; 0,80]	0,0014		0,36 [0,19; 0,66]	-24,9 % [-39,1 %; -10,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	110 / 197 (55,8 %)	87 / 209 (41,6 %)	0,75 [0,61; 0,91]	0,0046	0,7462	0,56 [0,38; 0,84]	-14,2 % [-23,8 %; -4,6 %]
	Nicht-viszeral	62 / 100 (62,0 %)	41 / 91 (45,1 %)	0,73 [0,55; 0,96]	0,0223		0,50 [0,28; 0,90]	-16,9 % [-30,9 %; -3,0 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert[a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE $\geq$ Grad 3 in der Teilpopulation 1 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen $\geq$ Grad 3 in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-130: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	325 / 189,43	171,6 [153,4; 191,3]	296 / 245,42	120,6 [107,3; 135,2]
	≥ 65	47 / 20,67	227,4 [167,1; 302,4]	43 / 17,94	239,7 [173,5; 322,8]
Altersgruppe	< 65	325 / 189,43	171,6 [153,4; 191,3]	296 / 245,42	120,6 [107,3; 135,2]
	65-74	29 / 13,76	210,7 [141,1; 302,6]	43 / 17,68	243,2 [176,0; 327,6]
	≥ 75	18 / 6,90	260,8 [154,6; 412,2]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	285 / 156,45	182,2 [161,6; 204,6]	237 / 207,58	114,2 [100,1; 129,7]
	Asiatisch	58 / 40,43	143,5 [108,9; 185,5]	84 / 39,41	213,2 [170,0; 263,9]
	Weitere	29 / 13,22	219,3 [146,9; 315,0]	18 / 16,38	109,9 [65,1; 173,7]
Region	USA	91 / 37,99	239,5 [192,9; 294,1]	79 / 55,52	142,3 [112,7; 177,3]
	West-Europa	133 / 67,24	197,8 [165,6; 234,4]	84 / 89,55	93,8 [74,8; 116,1]
	Asien	52 / 36,15	143,9 [107,4; 188,7]	76 / 36,84	206,3 [162,5; 258,2]
	Weitere	96 / 68,72	139,7 [113,2; 170,6]	100 / 81,45	122,8 [99,9; 149,3]
Art der Erkrankung	Viszeral*	239 / 124,46	192,0 [168,5; 218,0]	236 / 171,21	137,9 [120,8; 156,6]
	Nicht-viszeral	133 / 85,64	155,3 [130,0; 184,0]	103 / 92,16	111,8 [91,2; 135,6]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> - RCT

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	136 / 269 (50,6 %)	94 / 276 (34,1 %)	0,67 [0,55; 0,83]	0,0001	0,8810	0,51 [0,36; 0,71]	-16,5 % [-24,7 %; -8,3 %]
	≥ 65	17 / 28 (60,7 %)	10 / 24 (41,7 %)	0,69 [0,39; 1,20]	0,1871		0,46 [0,15; 1,40]	-19,0 % [-45,8 %; 7,7 %]
Alters-gruppe	< 65	136 / 269 (50,6 %)	94 / 276 (34,1 %)	0,67 [0,55; 0,83]	0,0001	0,5709	0,51 [0,36; 0,71]	-16,5 % [-24,7 %; -8,3 %]
	65-74	12 / 20 (60,0 %)	10 / 23 (43,5 %)	0,73 [0,40; 1,30]	0,2826		0,51 [0,15; 1,73]	-16,5 % [-46,0 %; 13,0 %]
	≥ 75	5 / 8 (62,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-62,5 % [-96,0 %; -29,0 %]
Rasse	Kaukasisch	118 / 222 (53,2 %)	72 / 227 (31,7 %)	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,0001	0,0067	0,41 [0,28; 0,60]	-21,4 % [-30,4 %; -12,5 %]
	Asiatisch	23 / 55 (41,8 %)	27 / 53 (50,9 %)	1,22 [0,81; 1,83]	0,3438		1,45 [0,68; 3,09]	9,1 % [-9,6 %; 27,9 %]
				0,82 [0,55; 1,24] [#]				
	Weitere	12 / 20 (60,0 %)	5 / 20 (25,0 %)	0,42 [0,18; 0,96]	0,0409		0,22 [0,06; 0,86]	-35,0 % [-63,7 %; -6,3 %]
Region	USA	37 / 55 (67,3 %)	25 / 63 (39,7 %)	0,60 [0,41; 0,84]	0,0037	0,0042	0,32 [0,15; 0,68]	-27,6 % [-44,9 %; -10,3 %]
	West-Europa	51 / 106 (48,1 %)	32 / 100 (32,0 %)	0,67 [0,47; 0,94]	0,0214		0,51 [0,29; 0,90]	-16,1 % [-29,3 %; -2,9 %]
	Asien	19 / 49 (38,8 %)	25 / 48 (52,1 %)	1,34 [0,86; 2,10]	0,1931		1,72 [0,77; 3,85]	13,3 % [-6,3 %; 33,0 %]
				0,74 [0,48; 1,16] [#]				
	Weitere	46 / 87 (52,9 %)	22 / 89 (24,7 %)	0,47 [0,31; 0,71]	0,0003		0,29 [0,15; 0,56]	-28,2 % [-42,0 %; -14,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	97 / 197 (49,2 %)	69 / 209 (33,0 %)	0,67 [0,53; 0,85]	0,0011	0,9244	0,51 [0,34; 0,76]	-16,2 % [-25,7 %; -6,8 %]
	Nicht-viszeral	56 / 100 (56,0 %)	35 / 91 (38,5 %)	0,69 [0,50; 0,94]	0,0185		0,49 [0,28; 0,88]	-17,5 % [-31,5 %; -3,6 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 3 in der Teilpopulation 1 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-132: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	301 / 189,43	158,9 [141,5; 177,9]	276 / 245,42	112,5 [99,6; 126,5]
	≥ 65	46 / 20,67	222,6 [163,0; 296,9]	34 / 17,94	189,5 [131,2; 264,8]
Altersgruppe	< 65	301 / 189,43	158,9 [141,5; 177,9]	276 / 245,42	112,5 [99,6; 126,5]
	65-74	29 / 13,76	210,7 [141,1; 302,6]	34 / 17,68	192,3 [133,2; 268,7]
	≥ 75	17 / 6,90	246,3 [143,5; 394,4]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	269 / 156,45	171,9 [152,0; 193,8]	217 / 207,58	104,5 [91,1; 119,4]
	Asiatisch	50 / 40,43	123,7 [91,8; 163,1]	78 / 39,41	197,9 [156,5; 247,0]
	Weitere	28 / 13,22	211,7 [140,7; 306,0]	15 / 16,38	91,6 [51,3; 151,0]
Region	USA	89 / 37,99	234,3 [188,1; 288,3]	72 / 55,52	129,7 [101,5; 163,3]
	West-Europa	124 / 67,24	184,4 [153,4; 219,9]	78 / 89,55	87,1 [68,9; 108,7]
	Asien	44 / 36,15	121,7 [88,5; 163,4]	70 / 36,84	190,0 [148,1; 240,1]
	Weitere	90 / 68,72	131,0 [105,3; 161,0]	90 / 81,45	110,5 [88,9; 135,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	220 / 124,46	176,8 [154,2; 201,7]	214 / 171,21	125,0 [108,8; 142,9]
	Nicht-viszeral	127 / 85,64	148,3 [123,6; 176,4]	96 / 92,16	104,2 [84,4; 127,2]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> - RCT

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	14 / 269 (5,2 %)	18 / 276 (6,5 %)	1,25 [0,64; 2,47] 0,80 [0,41; 1,57] #	0,5142	0,1078	1,27 [0,62; 2,61]	1,3 % [-2,6 %; 5,3 %]
	≥ 65	1 / 28 (3,6 %)	5 / 24 (20,8 %)	5,83 [0,73; 46,54] 0,17 [0,02; 1,37] #	0,096		7,11 [0,77; 65,80]	17,3 % [-0,4 %; 34,9 %]
Alters-gruppe	< 65	14 / 269 (5,2 %)	18 / 276 (6,5 %)	1,25 [0,64; 2,47] 0,80 [0,41; 1,57] #	0,5142	0,0594	1,27 [0,62; 2,61]	1,3 % [-2,6 %; 5,3 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	5 / 23 (21,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	21,7 % [4,9 %; 38,6 %]
	≥ 75	1 / 8 (12,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-12,5 % [-35,4 %; 10,4 %]
Rasse	Kaukasisch	9 / 222 (4,1 %)	16 / 227 (7,0 %)	1,74 [0,79; 3,85] 0,58 [0,26; 1,27] #	0,1729	0,8612	1,80 [0,78; 4,15]	3,0 % [-1,2 %; 7,2 %]
	Asiatisch	5 / 55 (9,1 %)	6 / 53 (11,3 %)	1,25 [0,40; 3,84] 0,80 [0,26; 2,47] #	0,7024		1,28 [0,37; 4,46]	2,2 % [-9,2 %; 13,7 %]
	Weitere	1 / 20 (5,0 %)	1 / 20 (5,0 %)	1,00 [0,07; 14,90]	1		1,00 [0,06; 17,18]	0,0 % [-13,5 %; 13,5 %]
Region	USA	2 / 55 (3,6 %)	4 / 63 (6,3 %)	1,75 [0,33; 9,17] 0,57 [0,11; 3,01] #	0,5101	0,7992	1,80 [0,32; 10,21]	2,7 % [-5,1 %; 10,5 %]
	West-Europa	6 / 106 (5,7 %)	7 / 100 (7,0 %)	1,24 [0,43; 3,55] 0,81 [0,28; 2,32] #	0,6933		1,25 [0,41; 3,87]	1,3 % [-5,3 %; 8,0 %]
	Asien	5 / 49 (10,2 %)	6 / 48 (12,5 %)	1,23 [0,40; 3,75] 0,82 [0,27; 2,50] #	0,722		1,26 [0,36; 4,43]	2,3 % [-10,3 %; 14,9 %]
	Weitere	2 / 87 (2,3 %)	6 / 89 (6,7 %)	2,93 [0,61; 14,14] 0,34 [0,07; 1,64] #	0,18		3,07 [0,60; 15,66]	4,4 % [-1,6 %; 10,5 %]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n /N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	11 / 197 (5,6 %)	17 / 209 (8,1 %)	1,46 [0,70; 3,03] 0,69 [0,33; 1,43] #	0,3145	0,8729	1,50 [0,68; 3,28]	2,6 % [-2,4 %; 7,5 %]
	Nicht-viszeral	4 / 100 (4,0 %)	6 / 91 (6,6 %)	1,65 [0,48; 5,66] 0,61 [0,18; 2,08] #	0,4269		1,69 [0,46; 6,21]	2,6 % [-3,8 %; 9,0 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 4 in der Teilpopulation 1 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4 in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-134: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	20 / 189,43	10,6 [6,5; 16,3]	19 / 245,42	7,7 [4,7; 12,1]
	≥ 65	1 / 20,67	4,8 [0,1; 27,0]	9 / 17,94	50,2 [22,9; 95,2]
Altersgruppe	< 65	20 / 189,43	10,6 [6,5; 16,3]	19 / 245,42	7,7 [4,7; 12,1]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	9 / 17,68	50,9 [23,3; 96,6]
	≥ 75	1 / 6,90	14,5 [0,4; 80,7]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	13 / 156,45	8,3 [4,4; 14,2]	20 / 207,58	9,6 [5,9; 14,9]
	Asiatisch	7 / 40,43	17,3 [7,0; 35,7]	6 / 39,41	15,2 [5,6; 33,1]
	Weitere	1 / 13,22	7,6 [0,2; 42,1]	2 / 16,38	12,2 [1,5; 44,1]
Region	USA	2 / 37,99	5,3 [0,6; 19,0]	6 / 55,52	10,8 [4,0; 23,5]
	West-Europa	7 / 67,24	10,4 [4,2; 21,5]	6 / 89,55	6,7 [2,5; 14,6]
	Asien	7 / 36,15	19,4 [7,8; 39,9]	6 / 36,84	16,3 [6,0; 35,5]
	Weitere	5 / 68,72	7,3 [2,4; 17,0]	10 / 81,45	12,3 [5,9; 22,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	17 / 124,46	13,7 [8,0; 21,9]	21 / 171,21	12,3 [7,6; 18,8]
	Nicht-viszeral	4 / 85,64	4,7 [1,3; 12,0]	7 / 92,16	7,6 [3,1; 15,7]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.4.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> - RCT

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	4 / 269 (1,5 %)	1 / 276 (0,4 %)	0,24 [0,03; 2,17]	0,2053	n.e.	0,24 [0,03; 2,17]	-1,1 % [-2,7 %; 0,5 %]
	≥ 65	0 / 28 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	ne	n.e.		ne	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Alters-gruppe	< 65	4 / 269 (1,5 %)	1 / 276 (0,4 %)	0,24 [0,03; 2,17]	0,2053	n.e.	0,24 [0,03; 2,17]	-1,1 % [-2,7 %; 0,5 %]
	65-74	0 / 20 (0 %)	23 / 0 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	0 / 8 (0 %)	0 / 1 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	3 / 222 (1,4 %)	0 / 227 (0 %)	n.e.	n.e.	0,0800	n.e.	-1,4 % [-2,9 %; 0,2 %]
	Asiatisch	1 / 55 (1,8 %)	0 / 53 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-1,8 % [-5,3 %; 1,7 %]
	Weitere	0 / 20 (0 %)	1 / 20 (5,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	5,0 % [-4,6 %; 14,6 %]
Region	USA	0 / 55 (0,0 %)	1 / 63 (1,6 %)	ne	n.e.	0,1894	n.e.	1,6 % [-1,5 %; 4,7 %]
	West-Europa	2 / 106 (1,9 %)	0 / 100 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-1,9 % [-4,5 %; 0,7 %]
	Asien	1 / 49 (2,0 %)	0 / 48 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-2,0 % [-6,0 %; 1,9 %]
	Weitere	1 / 87 (1,1 %)	0 / 89 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-1,1 % [-3,4 %; 1,1 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2 / 197 (1,0 %)	1 / 209 (0,5 %)	0,47 [0,04; 5,16]	0,5377	0,3002	0,47 [0,04; 5,21]	-0,5 % [-2,2 %; 1,1 %]
	Nicht-viszeral	2 / 100 (2,0 %)	0 / 91 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-2,0 % [-4,7 %; 0,7 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet.

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Tabelle 4-136: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	4 / 189,43	2,1 [0,6; 5,4]	1 / 245,42	0,4 [0,0; 2,3]
	≥ 65	0 / 20,67	0,0 [0,0; 17,9]	0 / 17,94	0,0 [0,0; 20,6]
Altersgruppe	< 65	4 / 189,43	2,1 [0,6; 5,4]	1 / 245,42	0,4 [0,0; 2,3]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	0 / 17,68	0,0 [0,0; 20,9]
	≥ 75	0 / 6,90	0,0 [0,0; 53,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	3 / 156,45	1,9 [0,4; 5,6]	0 / 207,58	0,0 [0,0; 1,8]
	Asiatisch	1 / 40,43	2,5 [0,1; 13,8]	0 / 39,41	0,0 [0,0; 9,4]
	Weitere	0 / 13,22	0,0 [0,0; 27,9]	1 / 16,38	6,1 [0,2; 34,0]
Region	USA	0 / 37,99	0,0 [0,0; 9,7]	1 / 55,52	1,8 [0,1; 10,0]
	West-Europa	2 / 67,24	3,0 [0,4; 10,7]	0 / 89,55	0,0 [0,0; 4,1]
	Asien	1 / 36,15	2,8 [0,1; 15,4]	0 / 36,84	0,0 [0,0; 10,0]
	Weitere	1 / 68,72	1,5 [0,0; 8,1]	0 / 81,45	0,0 [0,0; 4,5]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2 / 124,46	1,6 [0,2; 5,8]	1 / 171,21	0,6 [0,0; 3,3]
	Nicht-viszeral	2 / 85,64	2,3 [0,3; 8,4]	0 / 92,16	0,0 [0,0; 4,0]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 5 in der Teilpopulation 1 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5 in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.4.4.8 <Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen>– RCT

Tabelle 4-137: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 1 „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Hepatotoxizität								
Alters-gruppe	< 65	61 / 269 (22,7 %)	84 / 276 (30,4 %)	1,34 [1,01; 1,78] 0,75 [0,56; 0,99] [#]	0,0421	0,3942	1,49 [1,02; 2,19]	7,8 % [0,4 %; 15,1 %]
	≥ 65	9 / 28 (32,1 %)	7 / 24 (29,2 %)	0,91 [0,40; 2,07]	0,8171		0,87 [0,27; 2,84]	-3,0 % [-28,1 %; 22,1 %]
Alters-gruppe	< 65	61 / 269 (22,7 %)	84 / 276 (30,4 %)	1,34 [1,01; 1,78] 0,75 [0,56; 0,99] [#]	0,0421	0,4872	1,49 [1,02; 2,19]	7,8 % [0,4 %; 15,1 %]
	65-74	6 / 20 (30,0 %)	7 / 23 (30,4 %)	1,01 [0,41; 2,52] 0,99 [0,40; 2,45] [#]	0,9753		1,02 [0,28; 3,77]	0,4 % [-27,1 %; 27,9 %]
	≥ 75	3 / 8 (37,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e	-37,5 % [-71,0 %; -4,0 %]
Rasse	Kaukasisch	52 / 222 (23,4 %)	69 / 227 (30,4 %)	1,30 [0,95; 1,77] 0,77 [0,57; 1,05] [#]	0,0981	0,7575	1,43 [0,94; 2,17]	7,0 % [-1,2 %; 15,1 %]
	Asiatisch	14 / 55 (25,5 %)	15 / 53 (28,3 %)	1,11 [0,60; 2,07] 0,90 [0,48; 1,68] [#]	0,7387		1,16 [0,49; 2,71]	2,8 % [-13,9 %; 19,6 %]
	Weitere	4 / 20 (20,0 %)	7 / 20 (35,0 %)	1,75 [0,61; 5,05] 0,57 [0,20; 1,65] [#]	0,3011		2,15 [0,52; 9,00]	15,0 % [-12,3 %; 42,3 %]
Region	USA	16 / 55 (29,1 %)	21 / 63 (33,3 %)	1,15 [0,67; 1,97] 0,87 [0,51; 1,50] [#]	0,6216	0,9012	1,22 [0,56; 2,67]	4,2 % [-12,5 %; 21,0 %]
	West-Europa	24 / 106 (22,6 %)	30 / 100 (30,0 %)	1,33 [0,84; 2,10] 0,75 [0,48; 1,20] [#]	0,2325		1,46 [0,78; 2,73]	7,4 % [-4,6 %; 19,4 %]
	Asien	12 / 49 (24,5 %)	13 / 48 (27,1 %)	1,11 [0,56; 2,18] 0,90 [0,46; 1,78] [#]	0,7705		1,15 [0,46; 2,85]	2,6 % [-14,8 %; 20,0 %]
	Weitere	18 / 87 (20,7 %)	27 / 89 (30,3 %)	1,47 [0,87; 2,46] 0,68 [0,41; 1,14] [#]	0,1476		1,67 [0,84; 3,32]	9,6 % [-3,1 %; 22,4 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	49 / 197 (24,9 %)	60 / 209 (28,7 %)	1,15 [0,84; 1,60] 0,87 [0,63; 1,20] [#]	0,3847	0,2394	1,22 [0,78; 1,89]	3,8 % [-4,8 %; 12,4 %]
	Nicht-viszeral	21 / 100 (21,0 %)	31 / 91 (34,1 %)	1,62 [1,01; 2,61] 0,62 [0,38; 0,99] [#]	0,0462		1,94 [1,02; 3,72]	13,1 % [0,5 %; 25,7 %]
Kardiale Dysfunktion								
Alters-gruppe	< 65	8 / 269 (3,0 %)	3 / 276 (1,1 %)	0,37 [0,10; 1,36]	0,1339	0,1019	0,36 [0,09; 1,37]	-1,9 % [-4,3 %; 0,5 %]
	≥ 65	0 / 28 (0,0 %)	1 / 24 (4,2 %)	n.e.	n.e.		n.e	4,2 % [-3,8 %; 12,2 %]
Alters-gruppe	< 65	8 / 269 (3,0 %)	3 / 276 (1,1 %)	0,365 [0,10; 1,36]	0,1339	0,3206	0,36 [0,09; 1,37]	-1,9 % [-4,3 %; 0,5 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	1 / 23 (4,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,3 % [-4,0 %; 12,7 %]
	≥ 75	0 / 8 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	5 / 222 (2,3 %)	3 / 227 (1,3 %)	0,59 [0,14; 2,43]	0,4616	0,8900	0,58 [0,14; 2,46]	-0,9 % [-3,4 %; 1,5 %]
	Asiatisch	0 / 55 (0,0 %)	0 / 53 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	3 / 20 (15,0 %)	1 / 20 (5,0 %)	0,33 [0,04; 2,94]	0,3225		0,30 [0,03; 3,15]	-10,0 % [-28,3 %; 8,3 %]
Region	USA	3 / 55 (5,5 %)	1 / 63 (1,6 %)	0,29 [0,03; 2,72]	0,2788	0,4832	0,28 [0,03; 2,77]	-3,9 % [-10,6 %; 2,9 %]
	West-Europa	2 / 106 (1,9 %)	0 / 100 (0,0 %)	0,0	n.e.		n.e	-1,9 % [-4,5 %; 0,7 %]
	Asien	0 / 49 (0,0 %)	0 / 48 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	3 / 87 (3,4 %)	3 / 89 (3,4 %)	0,98 [0,20; 4,71]	0,9774		0,98 [0,19; 4,98]	-0,1 % [-5,4 %; 5,3 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	4 / 197 (2,0 %)	2 / 209 (1,0 %)	0,47 [0,09; 2,54]	0,3819	0,9063	0,47 [0,08; 2,57]	-1,1 % [-3,4 %, 1,3 %]
	Nicht-viszeral	4 / 100 (4,0 %)	2 / 91 (2,2 %)	0,55 [0,10; 2,93]	0,4831		0,54 [0,10; 3,02]	-1,8 % [-6,7 %, 3,1 %]
Periphere Neuropathie								
Alters-gruppe	< 65	46 / 269 (17,1 %)	72 / 276 (26,1 %)	1,53 [1,10; 2,12] 0,66 [0,47; 0,91] [#]	0,012	0,2896	1,71 [1,13; 2,59]	9,0 % [2,1 %; 15,8 %]
	≥ 65	4 / 28 (14,3 %)	9 / 24 (37,5 %)	2,63 [0,92; 7,46] 0,38 [0,13; 1,08] [#]	0,07		3,60 [0,94; 13,79]	23,2 % [-0,1 %; 46,5 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	46 / 269 (17,1 %)	72 / 276 (26,1 %)	1,53 [1,10; 2,12] 0,66 [0,47; 0,91] #	0,012	0,0601	1,71 [1,13; 2,59]	9,0 % [2,1 %; 15,8 %]
	65-74	1 / 20 (5,0 %)	9 / 23 (39,1 %)	7,83 [1,08; 56,52] 0,13 [0,02; 0,92]	0,0414		12,21 [1,38; 107,90]	34,1 % [12,0 %; 56,2 %]
	≥ 75	3 / 8 (37,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-37,5 % [-71,0 %; -4,0 %]
Rasse	Kaukasisch	35 / 222 (15,8 %)	66 / 227 (29,1 %)	1,84 [1,28; 2,66] 0,54 [0,38; 0,78] #	0,001	0,1047	2,19 [1,38; 3,47]	13,3 % [5,7 %; 20,9 %]
	Asiatisch	9 / 55 (16,4 %)	12 / 53 (22,6 %)	1,38 [0,64; 3,01] 0,72 [0,33; 1,57] #	0,4131		1,50 [0,57; 3,91]	6,3 % [-8,6 %; 21,2 %]
	Weitere	6 / 20 (30,0 %)	3 / 20 (15,0 %)	0,50 [0,15; 1,73]	0,2731		0,41 [0,09; 1,95]	-15,0 % [-40,5 %; 10,5 %]
Region	USA	17 / 55 (30,9 %)	21 / 63 (33,3 %)	1,08 [0,64; 1,83] 0,93 [0,55; 1,57] #	0,779	0,3824	1,12 [0,52; 2,43]	2,4 % [-14,4 %; 19,3 %]
	West-Europa	16 / 106 (15,1 %)	33 / 100 (33,0 %)	2,19 [1,29; 3,72] 0,46 [0,27; 0,78] #	0,0039		2,77 [1,41; 5,45]	17,9 % [6,4 %; 29,4 %]
	Asien	7 / 49 (14,3 %)	11 / 48 (22,9 %)	1,60 [0,68; 3,79] 0,62 [0,26; 1,47] #	0,2814		1,78 [0,63; 5,08]	8,6 % [-6,8 %; 24,0 %]
	Weitere	10 / 87 (11,5 %)	16 / 89 (18,0 %)	1,56 [0,75; 3,25] 0,64 [0,31; 1,33] #	0,2315		1,69 [0,72; 3,96]	6,5 % [-3,9 %; 16,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	37 / 197 (18,8 %)	57 / 209 (27,3 %)	1,45 [1,01; 2,09] 0,69 [0,48; 0,99] #	0,0453	0,3824	1,62 [1,01; 2,59]	8,5 % [0,4 %; 16,6 %]
	Nicht-viszeral	13 / 100 (13,0 %)	24 / 91 (26,4 %)	2,03 [1,10; 3,74] 0,49 [0,27; 0,91] #	0,0236		2,40 [1,14; 5,06]	13,4 % [2,2 %; 24,6 %]
Thrombozytopenie								

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	9 / 269 (3,3 %)	83 / 276 (30,1 %)	8,99[4,61; 17,51] 0,11 [0,06; 0,22] #	< 0,0001	0,5000	12,42 [6,09; 25,34]	26,7 % [20,9 %; 32,5 %]
	≥ 65	2 / 28 (7,1 %)	8 / 24 (33,3 %)	4,67 [1,10; 19,90] 0,21 [0,05; 0,91] #	0,0374		6,50 [1,22; 34,53]	26,2 % [5,1 %; 47,3 %]
Alters-gruppe	< 65	9 / 269 (3,3 %)	83 / 276 (30,1 %)	8,99 [4,61; 17,51] 0,11 [0,06; 0,22] #	< 0,0001	0,4469	12,42 [6,09; 25,34]	26,7 % [20,9 %; 32,5 %]
	65-74	1 / 20 (5,0 %)	8 / 23 (34,8 %)	6,96 [0,95; 50,92] 0,14 [0,02; 1,05] #	0,0562		10,13 [1,14; 90,21]	29,8 % [8,1 %; 51,5 %]
	≥ 75	1 / 8 (12,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-12,5 % [-35,4 %; 10,4 %]
Rasse	Kaukasisch	8 / 222 (3,6 %)	55 / 227 (24,2 %)	6,72 [3,28; 13,79] 0,15 [0,07; 0,31] #	< 0,0001	0,3023	8,55 [3,97; 18,44]	20,6 % [14,5 %; 26,7 %]
	Asiatisch	2 / 55 (3,6 %)	28 / 53 (52,8 %)	14,53 [3,64; 57,98] 0,07 [0,02; 0,27] #	0,0002		29,68 [6,55; 134,5]	49,2 % [34,9 %; 63,5 %]
	Weitere	1 / 20 (5,0 %)	8 / 20 (40,0 %)	8,0 [1,1, 58,19] 0,13 [0,02; 0,91] #	0,04		12,67 [1,40; 114,4]	35,0 % [11,5 %; 58,5 %]
Region	USA	4 / 55 (7,3 %)	23 / 63 (36,5 %)	5,02 [1,85; 13,62] 0,20 [0,07; 0,54] #	0,0015	0,3573	7,33 [2,35; 22,91]	29,2 % [15,5 %; 43,0 %]
	West-Europa	2 / 106 (1,9 %)	21 / 100 (21,0 %)	11,13 [2,68; 46,25] 0,09 [0,02; 0,37] #	0,0009		13,82 [3,15; 60,70]	19,1 % [10,7 %; 27,5 %]
	Asien	2 / 49 (4,1 %)	28 / 84 (58,3 %)	14,29 [3,60; 56,71] 0,07 [0,02; 0,28] #	0,0002		32,90 [7,15; 151,5]	54,3 % [39,2 %; 69,3 %]
	Weitere	3 / 87 (3,4 %)	19 / 89 (21,3 %)	6,19 [1,90; 20,17] 0,16 [0,05; 0,53] #	0,0025		7,60 [2,16; 26,75]	17,9 % [8,6 %; 27,2 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	7 / 197 (3,6 %)	63 / 209 (30,1 %)	8,48 [3,98; 18,07] 0,12 [0,06; 0,25] #	< 0,0001	0,8932	11,71 [5,21; 26,33]	26,6 % [19,9 %; 33,3 %]
	Nicht-viszeral	4 / 100 (4,0 %)	28 / 91 (30,8 %)	7,69 [2,81; 21,09] 0,13 [0,05; 0,36] #	< 0,0001		10,67 [3,57; 31,88]	26,8 % [16,5 %; 37,0 %]
Blutungen								
Alters-gruppe	< 65	41 / 269 (15,2 %)	89 / 276 (32,2 %)	2,12 [1,52; 2,94] 0,47 [0,34; 0,66] #	< 0,0001	0,2742	2,65 [1,74; 4,02]	17,0 % [10,0 %; 24,0 %]
	≥ 65	3 / 28 (10,7 %)	10 / 24 (41,7 %)	3,89 [1,21; 12,52] 0,26 [0,08; 0,83] #	0,0228		5,95 [1,40; 25,29]	31,0 % [8,1 %; 53,8 %]
Alters-gruppe	< 65	41 / 269 (15,2 %)	89 / 276 (32,2 %)	2,12 [1,52; 2,94] 0,47 [0,34; 0,66] #	< 0,0001	0,3814	2,65 [1,74; 4,02]	17,0 % [10,0 %; 24,0 %]
	65-74	2 / 20 (10,0 %)	10 / 23 (43,5 %)	4,35 [1,08; 17,54] 0,23 [0,06; 0,93] #	0,0389		6,92 [1,29; 37,05]	33,5 % [9,3 %; 57,6 %]
	≥ 75	1 / 8 (12,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	ne	n.e.		n.e	-12,5 % [-35,4 %; 10,4 %]
Rasse	Kaukasisch	37 / 222 (16,7 %)	70 / 227 (30,8 %)	1,85 [1,30; 2,63] 0,54 [0,38; 0,77] #	0,0006	0,0319	2,23 [1,42; 3,50]	14,2 % [6,4 %; 21,9 %]
	Asiatisch	6 / 55 (10,9 %)	18 / 53 (34,0 %)	3,11 [1,34; 7,24] 0,32 [0,14; 0,75] #	0,0083		4,20 [1,51; 11,66]	23,1 % [7,9 %; 38,2 %]
	Weitere	1 / 20 (5,0 %)	11 / 20 (55,0 %)	11,0 [1,56; 77,40] 0,09 [0,01; 0,64] #	0,0209		23,22 [2,59; 208,6]	50,0 % [26,2 %; 73,8 %]
Region	USA	8 / 55 (14,5 %)	27 / 63 (42,9 %)	2,95 [1,46; 5,94] 0,34 [0,17; 0,68] #	0,0025	0,5057	4,41 [1,79; 10,84]	28,3 % [12,9 %; 43,7 %]
	West-Europa	19 / 106 (17,9 %)	31 / 100 (31,0 %)	1,73 [1,05; 2,86] 0,58 [0,35; 0,95] #	0,0323		2,06 [1,07; 3,95]	13,1 % [1,4 %; 24,7 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
	Asien	6 / 49 (12,2 %)	17 / 48 (35,4 %)	2,89 [1,25; 6,71] 0,35 [0,15; 0,80] #	0,0133		3,93 [1,39; 11,11]	23,2 % [6,8 %; 39,5 %]
	Weitere	11 / 87 (12,6 %)	24 / 89 (27,0 %)	2,13 [1,11; 4,08] 0,47 [0,24; 0,90] #	0,0223		2,55 [1,16; 5,60]	14,3 % [2,8 %; 25,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	4 / 197 (2,0 %)	2 / 209 (1,0 %)	0,47 [0,09; 2,54] 0,43 [0,29; 0,63] #	0,3819	0,5828	0,47 [0,08; 2,57]	-1,1 % [-3,4 %; 1,3 %]
	Nicht-viszeral	4 / 100 (4,0 %)	2 / 91 (2,2 %)	0,55 [0,10; 2,93] 0,51 [0,29; 0,89] #	0,4831		0,54 [0,10; 3,02]	-1,8 % [-6,7 %; 3,1 %]
Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen								
Alters-gruppe	< 65	0 / 269 (0,0 %)	14 / 276 (5,1 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5,1 % [2,5 %; 7,7 %]
	≥ 65	0 / 28 (0,0 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Alters-gruppe	< 65	0 / 269 (0,0 %)	14 / 276 (5,1 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5,1 % [2,5 %; 7,7 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	0 / 8 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	0 / 222 (0,0 %)	6 / 227 (2.6 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2,6 % [0,6 %; 4,7 %]
	Asiatisch	0 / 55 (0,0 %)	5 / 53 (9,4 %)	n.e.	n.e.		n.e.	9,4 % [1,6 %; 17,3 %]
	Weitere	0 / 20 (0,0 %)	3 / 20 (15,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	15,0 % [-0,6 %; 30,6 %]
Region	USA	0 / 55 (0,0 %)	3 / 63 (4,8 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,8 % [-0,5 %; 10,0 %]
	West-Europa	0 / 106 (0,0 %)	2 / 100 (2,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,0 % [-0,7 %; 4,7 %]
	Asien	0 / 49 (0,0 %)	5 / 48 (10,4 %)	n.e.	n.e.		n.e.	10,4 % [1,8 %; 19,1 %]
	Weitere	0 / 87 (0,0 %)	4 / 89 (4,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,5 % [0,2 %; 8,8 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 197 (0,0 %)	11 / 209 (5,3 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5,3 % [2,2 %; 8,3 %]
	Nicht-viszeral	0 / 100 (0,0 %)	3 / 91 (3,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,3 % [-0,4 %; 7,0 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Pneumonitis								
Alters-gruppe	< 65	4 / 269 (1,5 %)	2 / 276 (0,7 %)	0,49 [0,09; 2,64]	0,4042	0,0476	0,48 [0,09; 2,66]	-0,8 % [-2,5 %; 1,0 %]
	≥ 65	0 / 28 (0,0 %)	2 / 24 (8,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	8,3 % [-2,7 %; 19,4 %]
Alters-gruppe	< 65	4 / 269 (1,5 %)	2 / 276 (0,7 %)	0,49 [0,09; 2,64]	0,4042	0,19	0,48 [0,09; 2,66]	-0,8 % [-2,5 %; 1,0 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	2 / 23 (8,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	8,7 % [-2,8 %; 20,2 %]
	≥ 75	0 / 8 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	2 / 222 (0,9 %)	3 / 227 (1,3 %)	1,47 [0,25; 8,70] 0,68 [0,12; 4,04] #	0,673	0,7812	1,47 [0,24; 8,90]	0,4 % [-1,5 %; 2,4 %]
	Asiatisch	2 / 55 (3,6 %)	1 / 53 (1,9 %)	0,52 [0,05; 5,55]	0,5875		0,51 [0,05; 5,79]	-1,7 % [-7,9 %; 4,4 %]
	Weitere	0 / 20 (0,0 %)	0 / 20 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	0 / 55 (0,0 %)	0 / 63 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,865	n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	West-Europa	1 / 106 (0,9 %)	2 / 100 (2,0 %)	2,12 [0,20; 23,02] 0,47 [0,04; 5,12] #	0,5369		2,14 [0,19; 24,01]	1,1 % [-2,2 %; 4,4 %]
	Asien	2 / 49 (4,1 %)	1 / 48 (2,1 %)	0,51 [0,05; 5,45]	0,5776		0,50 [0,04; 5,70]	-2,0 % [-8,9 %; 4,9 %]
	Weitere	1 / 87 (1,1 %)	1 / 89 (1,1 %)	0,98 [0,06; 15,38]	0,9871		0,98 [0,06; 15,87]	-0,0 % [-3,2 %; 3,1 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2 / 197 (1,0 %)	3 / 209 (1,4 %)	1,41 [0,24; 8,37] 0,71 [0,12; 4,19] #	0,7027	0,5248	1,42 [0,24; 8,59]	0,4 % [-1,7 %; 2,6 %]
	Nicht-viszeral	2 / 100 (2,0 %)	1 / 91 (1,1 %)	0,55 [0,05; 5,96]	0,6224		0,54 [0,05; 6,11]	-0,9 % [-4,4 %; 2,6 %]
Hypokaliämie								
Alters-gruppe	< 65	19 / 269 (7,1 %)	30 / 276 (10,9 %)	1,54 [0,89; 2,67] 0,65 [0,38; 1,13] #	0,1242	0,194	1,61 [0,88; 2,93]	3,8 % [-1,0 %; 8,6 %]
	≥ 65	3 / 28 (10,7 %)	1 / 24 (4,2 %)	0,39 [0,04; 3,50]	0,3994		0,36 [0,04; 3,74]	-6,5 % [-20,5 %; 7,4 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	19 / 269 (7,1 %)	30 / 276 (10,9 %)	1,54 [0,89; 2,67] 0,65 [0,38; 1,13] #	0,1242	0,4652	1,61 [0,88; 2,93]	3,8 % [-1,0 %; 8,6 %]
	65-74	2 / 20 (10,0 %)	1 / 23 (4,3 %)	0,44 [0,04; 4,44]	0,4825		0,41 [0,03; 4,89]	-5,7 % [-21,2 %; 9,9 %]
	≥ 75	1 / 8 (12,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-12,5 % [-35,4 %; 10,4 %]
Rasse	Kaukasisch	17 / 222 (7,7 %)	20 / 227 (8,8 %)	1,15 [0,62; 2,14] 0,87 [0,47; 1,61] #	0,6573	0,1613	1,17 [0,59; 2,29]	1,2 % [-3,9 %; 6,2 %]
	Asiatisch	3 / 55 (5,5 %)	3 / 53 (5,7 %)	1,04 [0,22; 4,92] 0,96 [0,20; 4,56] #	0,9628		1,04 [0,20; 5,40]	0,2 % [-8,4 %; 8,9 %]
	Weitere	2 / 20 (10,0 %)	8 / 20 (40,0 %)	4,00 [0,97; 16,55] 0,25 [0,06; 1,03] #	0,0557		6,00 [1,08; 33,27]	30,0 % [4,8 %; 55,2 %]
Region	USA	8 / 55 (14,5 %)	22 / 63 (34,9 %)	2,40 [1,16; 4,95] 0,42 [0,20; 0,86] #	0,0177	0,0566	3,15 [1,27; 7,84]	20,4 % [5,4 %; 35,4 %]
	West-Europa	4 / 106 (3,8 %)	4 / 100 (4,0 %)	1,06 [0,27; 4,13] 0,94 [0,24; 3,67] #	0,933		1,06 [0,26; 4,37]	0,2 % [-5,1 %; 5,5 %]
	Asien	3 / 49 (6,1 %)	2 / 48 (4,2 %)	0,68 [0,12; 3,89]	0,6654		0,67 [0,11; 4,18]	-2,0 % [-10,7 %; 6,8 %]
	Weitere	7 / 87 (8,0 %)	3 / 89 (3,4 %)	0,42 [0,11; 1,57] #	0,1964		0,40 [0,10; 1,60]	-4,7 % [-11,5 %; 2,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	10 / 197 (5,1 %)	23 / 209 (11,0 %)	2,17 [1,06; 4,44] 0,46 [0,23; 0,94] #	0,0343	0,0525	2,31 [1,07; 4,99]	5,9 % [0,7 %; 11,2 %]
	Nicht-viszeral	12 / 100 (12,0 %)	8 / 91 (8,8 %)	0,73 [0,31; 1,71]	0,4722		0,71 [0,28; 1,82]	-3,2 % [-11,8 %; 5,4 %]
Nierenerkrankungen								
Alters-gruppe	< 65	12 / 269 (4,5 %)	10 / 276 (3,6 %)	0,81 [0,36; 1,85]	0,62	0,0639	0,81 [0,34; 1,90]	-0,8 % [-4,1 %; 2,5 %]
	≥ 65	0 / 28 (0,0 %)	2 / 24 (8,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	8,3 % [-2,7 %; 19,4 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	12 / 269 (4,5 %)	10 / 276 (3,6 %)	0,81 [0,36; 1,85]	0,62	0,2433	0,81 [0,34; 1,90]	-0,8 % [-4,1 %; 2,5 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	2 / 23 (8,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	8,7 % [-2,8 %; 20,2 %]
	≥ 75	0 / 8 (0,0 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	11 / 222 (5,0 %)	8 / 227 (3,5 %)	0,71 [0,29; 1,74]	0,4539	0,147	0,70 [0,28; 1,78]	-1,4 % [-5,2 %; 2,3 %]
	Asiatisch	1 / 55 (1,8 %)	2 / 53 (3,8 %)	2,08 [0,19; 22,22] 0,48 [0,05; 5,16] #	0,546		2,12 [0,19, 24,07]	2,0 % [-4,3 %; 8,2 %]
	Weitere	0 / 20 (0,0 %)	2 / 20 (10,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	10,0 % [-3,1 %; 23,1 %]
Region	USA	3 / 55 (5,5 %)	4 / 63 (6,3 %)	1,16 [0,27; 4,98] 0,86 [0,20; 3,67] #	0,8376	0,6971	1,18 [0,25; 5,50]	0,9 % [-7,6 %; 9,4 %]
	West-Europa	7 / 106 (6,6 %)	4 / 100 (4,0 %)	0,61 [0,18; 2,01]	0,412		0,59 [0,17; 2,08]	-2,6 % [-8,7 %; 3,5 %]
	Asien	1 / 49 (2,0 %)	2 / 48 (4,2 %)	2,04 [0,19; 21,78] 0,49 [0,05; 5,23] #	0,5545		2,09 [0,18; 23,81]	2,1 % [-4,8 %; 9,0 %]
	Weitere	1 / 87 (1,1 %)	2 / 89 (2,2 %)	1,96 [0,18; 21,17] 0,51 [0,05; 5,54] #	0,5812		1,98 [0,18; 22,21]	1,1 % [-2,7 %; 4,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	7 / 197 (3,6 %)	10 / 209 (4,8 %)	1,35 [0,52; 3,47] 0,74 [0,29; 1,91] #	0,5376	0,2231	1,36 [0,51; 3,66]	1,2 % [-2,6 %; 5,1 %]
	Nicht-viszeral	5 / 100 (5,0 %)	2 / 91 (2,2 %)	0,44 [0,09; 2,21]	0,3185		0,43 [0,08; 2,26]	-2,8 % [-8,0 %; 2,4 %]
Sehstörungen								
Alters-gruppe	< 65	6 / 269 (2,2 %)	22 / 276 (8,0 %)	3,57 [1,47; 8,68] 0,28 [0,12; 0,68] #	0,0049	0,0951	3,80 [1,52; 9,52]	5,7 % [2,1 %; 9,4 %]
	≥ 65	1 / 28 (3,6 %)	0 / 24 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-3,6 % [-10,4 %; 3,3 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	6 / 269 (2,2 %)	22 / 276 (8,0 %)	3,57 [1,47; 8,68] 0,28 [0,12; 0,68] #	0,0049	0,6943	3,80 [1,52; 9,52]	5,7 % [2,1 %; 9,4 %]
	65-74	0 / 20 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	1 / 8 (12,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-12,5 % [-35,4 %; 10,4 %]
Rasse	Kaukasisch	6 / 222 (2,7 %)	16 / 227 (7,0 %)	2,61 [1,04; 6,54] 0,38 [0,15; 0,96] #	0,0411	0,5091	2,73 [1,05; 7,11]	4,3 % [0,4 %; 8,3 %]
	Asiatisch	1 / 55 (1,8 %)	4 / 53 (7,5 %)	4,15 [0,48; 35,94] 0,24 [0,03; 2,09] #	0,1962		4,41 [0,48; 40,80]	5,7 % [-2,2 %; 13,7 %]
	Weitere	0 / 20 (0,0 %)	2 / 20 (10,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	10,0 % [-3,1 %; 23,1 %]
Region	USA	2 / 55 (3,6 %)	11 / 63 (17,5 %)	4,80 [1,11; 20,73] 0,21 [0,05; 0,90] #	0,0355	0,54	5,61 [1,19; 26,53]	13,8 % [3,2 %; 24,4 %]
	West-Europa	4 / 106 (3,8 %)	6 / 100 (6,0 %)	1,59 [0,46; 5,47] 0,63 [0,18; 2,16] #	0,4619		1,63 [0,45; 5,95]	2,2 % [-3,7 %; 8,1 %]
	Asien	1 / 49 (2,0 %)	4 / 48 (8,3 %)	4,08 [0,47; 35,23] 0,24 [0,03; 2,11] #	0,2007		4,36 [0,47; 40,55]	6,3 % [-2,5 %; 15,1 %]
	Weitere	0 / 87 (0,0 %)	1 / 89 (1,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,1 % [-1,1 %; 3,3 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	6 / 197 (3,0 %)	18 / 209 (8,6 %)	2,83 [1,15; 6,98] 0,35 [0,14; 0,87] #	0,0241	0,7271	3,00 [1,17; 7,72]	5,6 % [1,1 %; 10,1 %]
	Nicht-viszeral	1 / 100 (1,0 %)	4 / 91 (4,4 %)	4,40 [0,50; 38,61] 0,23 [0,03; 2,00] #	0,1817		4,55 [0,50; 41,50]	3,4 % [-1,2 %; 8,0 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Diarrhö								
Alters-gruppe	< 65	209 / 269 (77,7 %)	68 / 276 (24,6 %)	0,32 [0,26; 0,39]	< 0,0001	0,3977	0,09 [0,06; 0,14]	-53,1 % [-60,2 %; -45,9 %]
	≥ 65	25 / 28 (89,3 %)	7 / 24 (29,2 %)	0,33 [0,17; 0,62]	0,0006		0,05 [0,01; 0,22]	-60,1 % [-81,6 %; -38,6 %]
Alters-gruppe	< 65	209 / 269 (77,7 %)	68 / 276 (24,6 %)	0,32 [0,26; 0,39]	< 0,0001	0,8756	0,09 [0,06; 0,14]	-53,1 % [-60,2 %; -45,9 %]
	65-74	17 / 20 (85,0 %)	6 / 23 (26,1 %)	0,31 [0,15; 0,63]	0,0011		0,06 [0,01; 0,29]	-58,9 % [-82,7 %; -35,1 %]
	≥ 75	8 / 8 (100 %)	1 / 1 (100 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	173 / 222 (77,9 %)	55 / 227 (24,2 %)	0,31 [0,24; 0,40]	< 0,0001	0,5593	0,09 [0,06; 0,14]	-53,7 % [-61,5 %; -45,9 %]
	Asiatisch	45 / 55 (81,8 %)	12 / 53 (22,6 %)	0,28 [0,17; 0,46]	< 0,0001		0,07 [0,03; 0,17]	-59,2 % [-74,4 %; -44,0 %]
	Weitere	16 / 20 (80,0 %)	8 / 20 (40,0 %)	0,50 [0,28; 0,89]	0,0191		0,17 [0,04; 0,69]	-40,0 % [-67,7 %; -12,3 %]
Region	USA	48 / 55 (87,3 %)	22 / 63 (34,9 %)	0,40 [0,28; 0,57]	< 0,0001	0,9864	0,08 [0,03; 0,20]	-52,4 % [-67,1 %; -37,6 %]
	West-Europa	83 / 106 (78,3 %)	25 / 100 (25,0 %)	0,32 [0,22; 0,46]	< 0,0001		0,09 [0,05; 0,18]	-53,3 % [-64,9 %; -41,7 %]
	Asien	39 / 49 (79,6 %)	11 / 48 (22,9 %)	0,29 [0,17; 0,49]	< 0,0001		0,08 [0,03; 0,20]	-56,7 % [-73,1 %; -40,3 %]
	Weitere	64 / 87 (73,6 %)	17 / 89 (19,1 %)	0,26 [0,17; 0,41]	< 0,0001		0,09 [0,04; 0,17]	-54,5 % [-66,8 %; -42,1 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	149 / 197 (75,6 %)	51 / 209 (24,4 %)	0,32 [0,25; 0,42]	< 0,0001	0,2464	0,10 [0,07; 0,16]	-51,2 % [-59,6 %; -42,9 %]
	Nicht-viszeral	85 / 100 (85,0 %)	24 / 91 (26,4 %)	0,31 [0,22; 0,44]	< 0,0001		0,06 [0,03; 0,13]	-58,6 % [-70,1 %; -47,2 %]
Nausea								
Alters-gruppe	< 65	114 / 269 (42,4 %)	106 / 276 (38,4 %)	0,91 [0,74; 1,11]	0,3449	0,3712	0,85 [0,60; 1,19]	-4,0 % [-12,2 %; 4,3 %]
	≥ 65	7 / 28 (25,0 %)	8 / 24 (33,3 %)	1,33 [0,57; 3,14] 0,75 [0,32; 1,76] #	0,5098		1,50 [0,45; 5,01]	8,3 % [-16,4 %; 33,1 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	114 / 269 (42,4 %)	106 / 276 (38,4 %)	0,91 [0,74; 1,11]	0,3449	0,2931	0,85 [0,60; 1,19]	-4,0 % [-12,2 %; 4,3 %]
	65-74	4 / 20 (20,0 %)	8 / 23 (34,8 %)	1,74 [0,62; 4,92] 0,58 [0,20; 1,63] [#]	0,297		2,13 [0,53; 8,58]	14,8 % [-11,4 %; 41,0 %]
	≥ 75	3 / 8 (37,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-37,5 % [-71,0 %; -4,0 %]
Rasse	Kaukasisch	91 / 222 (41,0 %)	83 / 227 (36,6 %)	0,89 [0,71; 1,13]	0,3363	0,6553	0,83 [0,57; 1,21]	-4,4 % [-13,4 %; 4,6 %]
	Asiatisch	18 / 55 (32,7 %)	20 / 53 (37,7 %)	1,15 [0,69; 1,93] 0,87 [0,52; 1,45] [#]	0,5864		1,25 [0,57; 2,75]	5,0 % [-13,0 %; 23,0 %]
	Weitere	12 / 20 (60,0 %)	11 / 20 (55,0 %)	0,92 [0,54; 1,56]	0,7495		0,82 [0,23; 2,86]	-5,0 % [-35,6 %; 25,6 %]
Region	USA	34 / 55 (61,8 %)	30 / 63 (47,6 %)	0,77 [0,55; 1,07]	0,1234	0,2398	0,56 [0,27; 1,17]	-14,2 % [-32,0 %; 3,6 %]
	West-Europa	41 / 106 (38,7 %)	45 / 100 (45,0 %)	1,16 [0,84; 1,61] 0,86 [0,62; 1,19] [#]	0,3586		1,30 [0,75; 2,26]	6,3 % [-7,1 %; 19,8 %]
	Asien	16 / 49 (32,7 %)	16 / 48 (33,3 %)	1,02 [0,58; 1,80] 0,98 [0,56; 1,73] [#]	0,9432		1,03 [0,44; 2,40]	0,7 % [-18,0 %; 19,4 %]
	Weitere	30 / 87 (34,5 %)	23 / 89 (25,8 %)	0,75 [0,48; 1,18]	0,2149		0,66 [0,35; 1,27]	-8,6 % [-22,1 %; 4,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	85 / 197 (43,1 %)	81 / 209 (38,8 %)	0,90 [0,71; 1,14]	0,3686	0,5948	0,83 [0,56; 1,24]	-4,4 % [-14,0 %; 5,2 %]
	Nicht-viszeral	36 / 100 (36,0 %)	33 / 91 (36,3 %)	1,01 [0,69; 1,47] 0,99 [0,68; 1,45] [#]	0,9698		1,01 [0,56; 1,83]	0,3 % [-13,4 %; 13,9 %]
Fatigue								
Alters-gruppe	< 65	68 / 269 (25,3 %)	91 / 276 (33,0 %)	1,30 [1,00; 1,70] 0,77 [0,59; 1,00] [#]	0,0499	0,9614	1,45 [1,00; 2,11]	7,7 % [0,1 %; 15,3 %]
	≥ 65	7 / 28 (25,0 %)	8 / 24 (33,3 %)	1,33 [0,57; 3,14] 0,75 [0,32; 1,76] [#]	0,5098		1,50 [0,45; 5,01]	8,3 % [-16,4 %; 33,1 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	68 / 269 (25,3 %)	91 / 276 (33,0 %)	1,30 [1,00; 1,70] 0,77 [0,59; 1,00] #	0,0499	0,4859	1,45 [1,00; 2,11]	7,7 % [0,1 %; 15,3 %]
	65-74	4 / 20 (20,0 %)	8 / 23 (34,8 %)	1,74 [0,62; 4,92] 0,58 [0,20; 1,63] #	0,297		2,13 [0,53; 8,58]	14,8 % [-11,4 %; 41,0 %]
	≥ 75	3 / 8 (37,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-37,5 % [-71,0 %; -4,0 %]
Rasse	Kaukasisch	63 / 222 (28,4 %)	74 / 227 (32,6 %)	1,15 [0,87; 1,52] 0,87 [0,66; 1,15] #	0,3326	0,022	1,22 [0,82; 1,83]	4,2 % [-4,3 %; 12,7 %]
	Asiatisch	10 / 55 (18,2 %)	14 / 53 (26,4 %)	1,45 [0,71; 2,98] 0,69 [0,34; 1,41] #	0,3082		1,62 [0,65; 4,05]	8,2 % [-7,4 %; 23,9 %]
	Weitere	2 / 20 (10,0 %)	11 / 20 (55,0 %)	5,50 [1,39; 21,71] 0,18 [0,05; 0,72] #	0,015		11,00 [2,00; 60,57]	45,0 % [19,5 %; 70,5 %]
Region	USA	29 / 55 (52,7 %)	37 / 63 (58,7 %)	1,11 [0,81; 1,54] 0,90 [0,65; 1,24] #	0,5152	0,3771	1,28 [0,62; 2,65]	6,0 % [-11,9 %; 23,9 %]
	West-Europa	15 / 106 (14,2 %)	28 / 100 (28,0 %)	1,98 [1,13; 3,48] 0,51 [0,29; 0,89] #	0,0178		2,36 [1,17; 4,75]	13,8 % [2,8 %; 24,9 %]
	Asien	7 / 49 (14,3 %)	9 / 48 (18,8 %)	1,31 [0,53; 3,24] 0,76 [0,31; 1,88] #	0,5555		1,39 [0,47; 4,08]	4,5 % [-10,3 %; 19,2 %]
	Weitere	24 / 87 (27,6 %)	25 / 89 (28,1 %)	1,02 [0,63; 1,64] 0,98 [0,61; 1,58] #	0,9406		1,03 [0,53; 1,98]	0,5 % [-12,7 %; 13,7 %]

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Art der Erkrankung	Viszeral*	58 / 197 (29,4 %)	71 / 209 (34,0 %)	1,15 [0,87; 1,54] 0,87 [0,65; 1,15] #	0,3287	0,1656	1,23 [0,81; 1,88]	4,5 % [-4,5 %; 13,6 %]
	Nicht-viszeral	17 / 100 (17,0 %)	28 / 91 (30,8 %)	1,81 [1,06; 3,08] 0,55 [0,32; 0,94] #	0,0287		2,17 [1,09; 4,31]	13,8 % [1,8 %; 25,8 %]
Hand-Fuß-Syndrom								
Alters-gruppe	< 65	158 / 269 (58,7 %)	4 / 276 (1,4 %)	0,03 [0,01; 0,07]	< 0,0001	0,3348	0,01 [0,00; 0,03]	-57,3 % [-63,3 %; -51,2 %]
	≥ 65	15 / 28 (53,6 %)	1 / 24 (4,2 %)	0,08 [0,01; 0,55]	0,0102		0,04 [0,00; 0,32]	-49,4 % [-69,5 %; -29,3 %]
Alters-gruppe	< 65	158 / 269 (58,7 %)	4 / 276 (1,4 %)	0,03 [0,01; 0,07]	< 0,0001	0,7185	0,01 [0,00; 0,03]	-57,3 % [-63,3 %; -51,2 %]
	65-74	12 / 20 (60,0 %)	1 / 23 (4,3 %)	0,07 [0,01; 0,51]	0,0083		0,03 [0,00; 0,27]	-55,7 % [-78,7 %; -32,6 %]
	≥ 75	3 / 8 (37,5 %)	0 / 1 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-37,5 % [-71,0 %; -4,0 %]
Rasse	Kaukasisch	124 / 222 (55,9 %)	2 / 227 (0,9 %)	0,02 [0,00; 0,06]	< 0,0001	0,2404	0,01 [0,00; 0,03]	-55,0 % [-61,6 %; -48,3 %]
	Asiatisch	37 / 55 (67,3 %)	3 / 53 (5,7 %)	0,08 [0,03; 0,26]	< 0,0001		0,03 [0,01; 0,11]	-61,6 % [-75,5 %; -47,7 %]
	Weitere	12 / 20 (60,0 %)	0 / 20 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-60,0 % [-81,5 %; -38,5 %]
Region	USA	28 / 55 (5,9 %)	0 / 63 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,2847	n.e.	-50,9 % [-64,1 %; -37,7 %]
	West-Europa	58 / 106 (54,7 %)	1 / 100 (1,0 %)	0,02 [0,00; 0,13]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,06]	-53,7 % [-63,4 %; -44,0 %]
	Asien	33 / 49 (67,3 %)	3 / 48 (6,3 %)	0,09 [0,03; 0,28]	< 0,0001		0,03 [0,01; 0,12]	-61,1 % [-75,9 %; -46,3 %]
	Weitere	54 / 87 (62,1 %)	1 / 89 (1,1 %)	0,02 [0,00; 0,13]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,05]	-60,9 % [-71,4 %; -50,5 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	108 / 197 (54,8 %)	5 / 209 (2,4 %)	0,04 [0,02; 0,11]	< 0,0001	0,0268	0,02 [0,01; 0,05]	-52,4 % [-59,7 %; -45,2 %]
	Nicht-viszeral	65 / 100 (65,0 %)	0 / 91 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-65,0 % [-74,3 %; -55,7 %]
a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss.								

Parameter-	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert für den Unter-schied zwischen den Gruppen	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)					
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe. Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad. n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Tabelle 4-138: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 1 (Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung)** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Hepatotoxizität					
Altersgruppe	< 65	198 / 189,43	104,5 [90,5; 120,1]	437 / 245,42	178,1 [161,8; 195,6]
	≥ 65	36 / 20,67	174,2 [122,0; 241,2]	28 / 17,94	156,1 [103,7; 225,6]
Altersgruppe	< 65	198 / 189,43	104,5 [90,5; 120,1]	437 / 245,42	178,1 [161,8; 195,6]
	65-74	22 / 13,76	159,9 [100,2; 242,0]	28 / 17,68	158,4 [105,2; 228,9]
	≥ 75	14 / 6,90	202,8 [110,9; 340,3]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	165 / 156,45	105,5 [90,0; 122,8]	384 / 207,58	185,0 [167,0; 204,5]
	Asiatisch	40 / 40,43	98,9 [70,7; 134,7]	45 / 39,41	114,2 [83,3; 152,8]
	Weitere	29 / 13,22	219,3 [146,9; 315,0]	36 / 16,38	219,8 [153,9; 304,3]
Region	USA	52 / 37,99	136,9 [102,2; 179,5]	98 / 55,52	176,5 [143,3; 215,1]
	West-Europa	77 / 67,24	114,5 [90,4; 143,1]	179 / 89,55	199,9 [171,7; 231,4]
	Asien	34 / 36,15	94,1 [65,1; 131,5]	35 / 36,84	95,0 [66,2; 132,1]
	Weitere	71 / 68,72	103,3 [80,7; 130,3]	153 / 81,45	187,8 [159,3; 220,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	141 / 124,46	113,3 [95,4; 133,6]	280 / 171,21	163,6 [145,0; 183,9]
	Nicht-viszeral	93 / 85,64	108,6 [87,7; 133,0]	185 / 92,16	200,8 [172,9; 231,9]
Kardiale Dysfunktion					
Altersgruppe	< 65	10 / 189,43	5,3 [2,5; 9,7]	6 / 245,42	2,4 [0,9; 5,3]
	≥ 65	0 / 20,67	0,0 [0,0; 17,9]	1 / 17,94	5,6 [0,1; 31,1]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Altersgruppe	< 65	10 / 189,43	5,3 [2,5; 9,7]	6 / 245,42	2,4 [0,9; 5,3]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	1 / 17,68	5,7 [0,1; 31,5]
	≥ 75	0 / 6,90	0,0 [0,0; 53,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	6 / 156,45	3,8 [1,4; 8,4]	4 / 207,58	1,9 [0,5; 4,9]
	Asiatisch	0 / 40,43	0,0 [0,0; 9,1]	0 / 39,41	0,0 [0,0; 9,4]
	Weitere	4 / 13,22	30,3 [8,2; 77,5]	3 / 16,38	18,3 [3,8; 53,5]
Region	USA	4 / 37,99	10,5 [2,9; 27,0]	3 / 55,52	5,4 [1,1; 15,8]
	West-Europa	2 / 67,24	3,0 [0,4; 10,7]	0 / 89,55	0,0 [0,0; 4,1]
	Asien	0 / 36,15	0,0 [0,0; 10,2]	0 / 36,84	0,0 [0,0; 10,0]
	Weitere	4 / 68,72	5,8 [1,6; 14,9]	4 / 81,45	4,9 [1,3; 12,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	4 / 124,46	3,2 [0,9; 8,2]	4 / 171,21	2,3 [0,6; 6,0]
	Nicht-viszeral	6 / 85,64	7,0 [2,6; 15,3]	3 / 92,16	3,3 [0,7; 9,5]
Periphere Neuropathie					
Altersgruppe	< 65	75 / 189,43	39,6 [31,1; 49,6]	155 / 245,42	63,2 [53,6; 73,9]
	≥ 65	14 / 20,67	67,8 [37,0; 113,7]	20 / 17,94	111,5 [68,1; 172,2]
Altersgruppe	< 65	75 / 189,43	39,6 [31,1; 49,6]	155 / 245,42	63,2 [53,6; 73,9]
	65-74	1 / 13,76	7,3 [0,2; 40,5]	20 / 17,68	113,1 [69,1; 174,7]
	≥ 75	13 / 6,90	188,4 [100,3; 322,1]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	70 / 156,45	44,7 [34,9; 56,5]	150 / 207,58	72,3 [61,2; 84,8]
	Asiatisch	11 / 40,43	27,2 [13,6; 48,7]	17 / 39,41	43,1 [25,1; 69,1]
	Weitere	8 / 13,22	60,5 [26,1; 119,2]	8 / 16,38	48,8 [21,1; 96,2]
Region	USA	34 / 37,99	89,5 [62,0; 125,1]	52 / 55,52	93,7 [70,0; 122,8]
	West-Europa	34 / 67,24	50,6 [35,0; 70,7]	60 / 89,55	67,0 [51,1; 86,3]
	Asien	8 / 36,15	22,1 [9,6; 43,6]	16 / 36,84	43,4 [24,8; 70,5]
	Weitere	13 / 68,72	18,9 [10,1; 32,4]	47 / 81,45	57,7 [42,4; 76,7]
Art der Erkrankung	Viszeral*	58 / 124,46	46,6 [35,4; 60,2]	107 / 171,21	62,5 [51,2; 75,5]
	Nicht-viszeral	31 / 85,64	36,2 [24,6; 51,4]	68 / 92,16	73,8 [57,3; 93,5]
Thrombozytopenie					
Altersgruppe	< 65	18 / 189,43	9,5 [5,6; 15,0]	275 / 245,42	112,1 [99,2; 126,1]
	≥ 65	5 / 20,67	24,2 [7,9; 56,5]	35 / 17,94	195,1 [135,9; 271,3]
Altersgruppe	< 65	18 / 189,43	9,5 [5,6; 15,0]	275 / 245,42	112,1 [99,2; 126,1]
	65-74	4 / 13,76	29,1 [7,9; 74,4]	35 / 17,68	198,0 [137,9; 275,3]
	≥ 75	1 / 6,90	14,5 [0,4; 80,7]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	13 / 156,45	8,3 [4,4; 14,2]	192 / 207,58	92,5 [79,9; 106,6]
	Asiatisch	2 / 40,43	5,0 [0,6; 17,9]	93 / 39,41	236,0 [190,5; 289,1]
	Weitere	8 / 13,22	60,5 [26,1; 119,2]	25 / 16,38	152,6 [98,8; 225,3]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Region	USA	6 / 37,99	15,8 [5,8; 34,4]	81 / 55,52	145,9 [115,9; 181,3]
	West-Europa	5 / 67,24	7,4 [2,4; 17,4]	60 / 89,55	67,0 [51,1; 86,3]
	Asien	2 / 36,15	5,5 [0,7; 20,0]	93 / 36,84	252,4 [203,7; 309,2]
	Weitere	10 / 68,72	14,6 [7,0; 26,8]	76 / 81,45	93,3 [73,5; 116,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	9 / 124,46	7,2 [3,3; 13,7]	214 / 171,21	125,0 [108,8; 142,9]
	Nicht-viszeral	14 / 85,64	16,4 [8,9; 27,4]	96 / 92,16	104,2 [84,4; 127,2]
Blutungen					
Altersgruppe	< 65	53 / 189,43	28,0 [21,0; 36,6]	198 / 245,42	80,7 [69,8; 92,7]
	≥ 65	3 / 20,67	14,5 [3,0; 42,4]	13 / 17,94	72,5 [38,6; 123,9]
Altersgruppe	< 65	53 / 189,43	28,0 [21,0; 36,6]	198 / 245,42	80,7 [69,8; 92,7]
	65-74	2 / 13,76	14,5 [1,8; 52,5]	13 / 17,68	73,5 [39,2; 125,7]
	≥ 75	1 / 6,90	14,5 [0,4; 80,7]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	46 / 156,45	29,4 [21,5; 39,2]	146 / 207,58	70,3 [59,4; 82,7]
	Asiatisch	9 / 40,43	22,3 [10,2; 42,3]	37 / 39,41	93,9 [66,1; 129,4]
	Weitere	1 / 13,22	7,6 [0,2; 42,1]	28 / 16,38	170,9 [113,6; 247,1]
Region	USA	10 / 37,99	26,3 [12,6; 48,4]	53 / 55,52	95,5 [71,5; 124,9]
	West-Europa	23 / 67,24	34,2 [21,7; 51,3]	59 / 89,55	65,9 [50,2; 85,0]
	Asien	9 / 36,15	24,9 [11,4; 47,3]	36 / 36,84	97,7 [68,4; 135,3]
	Weitere	14 / 68,72	20,4 [11,1; 34,2]	63 / 81,45	77,3 [59,4; 99,0]
Art der Erkrankung	Viszeral*	37 / 124,46	29,7 [20,9; 41,0]	140 / 171,21	81,8 [68,8; 96,5]
	Nicht-viszeral	19 / 85,64	22,2 [13,4; 34,6]	71 / 92,16	77,0 [60,2; 97,2]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen					
Altersgruppe	< 65	0 / 189,43	0,0 [0,0; 2,0]	16 / 245,42	6,5 [3,7; 10,6]
	≥ 65	0 / 20,67	0,0 [0,0; 17,9]	0 / 17,94	0,0 [0,0; 20,6]
Altersgruppe	< 65	0 / 189,43	0,0 [0,0; 2,0]	16 / 245,42	6,5 [3,7; 10,6]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	0 / 17,68	0,0 [0,0; 20,9]
	≥ 75	0 / 6,90	0,0 [0,0; 53,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	0 / 156,45	0,0 [0,0; 2,4]	6 / 207,58	2,9 [1,1; 6,3]
	Asiatisch	0 / 40,43	0,0 [0,0; 9,1]	7 / 39,41	17,8 [7,1; 36,6]
	Weitere	0 / 13,22	0,0 [0,0; 27,9]	3 / 16,38	18,3 [3,8; 53,5]
Region	USA	0 / 37,99	0,0 [0,0; 9,7]	3 / 55,52	5,4 [1,1; 15,8]
	West-Europa	0 / 67,24	0,0 [0,0; 5,5]	2 / 89,55	2,2 [0,3; 8,1]
	Asien	0 / 36,15	0,0 [0,0; 10,2]	7 / 36,84	19,0 [7,6; 39,2]
	Weitere	0 / 68,72	0,0 [0,0; 5,4]	4 / 81,45	4,9 [1,3; 12,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 124,46	0,0 [0,0; 3,0]	13 / 171,21	7,6 [4,0; 13,0]
	Nicht-viszeral	0 / 85,64	0,0 [0,0; 4,3]	3 / 92,16	3,3 [0,7; 9,5]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Pneumonitis					
Altersgruppe	< 65	4 / 189,43	2,1 [0,6; 5,4]	3 / 245,42	1,2 [0,3; 3,6]
	≥ 65	0 / 20,67	0,0 [0,0; 17,9]	3 / 17,94	16,7 [3,5; 48,9]
Altersgruppe	< 65	4 / 189,43	2,1 [0,6; 5,4]	3 / 245,42	1,2 [0,3; 3,6]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	3 / 17,68	17,0 [3,5; 49,6]
	≥ 75	0 / 6,90	0,0 [0,0; 53,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	2 / 156,45	1,3 [0,2; 4,6]	5 / 207,58	2,4 [0,8; 5,6]
	Asiatisch	2 / 40,43	5,0 [0,6; 17,9]	1 / 39,41	2,5 [0,1; 14,1]
	Weitere	0 / 13,22	0,0 [0,0; 27,9]	0 / 16,38	0,0 [0,0; 22,5]
Region	USA	0 / 37,99	0,0 [0,0; 9,7]	0 / 55,52	0,0 [0,0; 6,6]
	West-Europa	1 / 67,24	1,5 [0,0; 8,3]	3 / 89,55	3,4 [0,7; 9,8]
	Asien	2 / 36,15	5,5 [0,7; 20,0]	1 / 36,84	2,7 [0,1; 15,1]
	Weitere	1 / 68,72	1,5 [0,0; 8,1]	2 / 81,45	2,5 [0,3; 8,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2 / 124,46	1,6 [0,2; 5,8]	4 / 171,21	2,3 [0,6; 6,0]
	Nicht-viszeral	2 / 85,64	2,3 [0,3; 8,4]	2 / 92,16	2,2 [0,3; 7,8]
Hypokaliämie					
Altersgruppe	< 65	36 / 189,43	19,0 [13,3; 26,3]	50 / 245,42	20,4 [15,1; 26,9]
	≥ 65	8 / 20,67	38,7 [16,7; 76,3]	1 / 17,94	5,6 [0,1; 31,1]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Altersgruppe	< 65	36 / 189,43	19,0 [13,3; 26,3]	50 / 245,42	20,4 [15,1; 26,9]
	65-74	5 / 13,76	36,3 [11,8; 84,8]	1 / 17,68	5,7 [0,1; 31,5]
	≥ 75	3 / 6,90	43,5 [9,0; 127,0]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	32 / 156,45	20,5 [14,0; 28,9]	27 / 207,58	13,0 [8,6; 18,9]
	Asiatisch	9 / 40,43	22,3 [10,2; 42,3]	3 / 39,41	7,6 [1,6; 22,3]
	Weitere	3 / 13,22	22,7 [4,7; 66,3]	21 / 16,38	128,2 [79,4; 196,0]
Region	USA	13 / 37,99	34,2 [18,2; 58,5]	42 / 55,52	75,7 [54,5; 102,3]
	West-Europa	6 / 67,24	8,9 [3,3; 19,4]	4 / 89,55	4,5 [1,2; 11,4]
	Asien	9 / 36,15	24,9 [11,4; 47,3]	2 / 36,84	5,4 [0,7; 19,6]
	Weitere	16 / 68,72	23,3 [13,3; 37,8]	3 / 81,45	3,7 [0,8; 10,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	29 / 124,46	23,3 [15,6; 33,5]	36 / 171,21	21,0 [14,7; 29,1]
	Nicht-viszeral	15 / 85,64	17,5 [9,8; 28,9]	15 / 92,16	16,3 [9,1; 26,9]
Nierenerkrankungen					
Altersgruppe	< 65	13 / 189,43	6,9 [3,7; 11,7]	15 / 245,42	6,1 [3,4; 10,1]
	≥ 65	0 / 20,67	0,0 [0,0; 17,9]	2 / 17,94	11,2 [1,4; 40,3]
Altersgruppe	< 65	13 / 189,43	6,9 [3,7; 11,7]	15 / 245,42	6,1 [3,4; 10,1]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	2 / 17,68	11,3 [1,4; 40,9]
	≥ 75	0 / 6,90	0,0 [0,0; 53,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	12 / 156,45	7,7 [4,0; 13,4]	10 / 207,58	4,8 [2,3; 8,9]
	Asiatisch	1 / 40,43	2,5 [0,1; 13,8]	4 / 39,41	10,2 [2,8; 26,0]
	Weitere	0 / 13,22	0,0 [0,0; 27,9]	3 / 16,38	18,3 [3,8; 53,5]
Region	USA	3 / 37,99	7,9 [1,6; 23,1]	5 / 55,52	9,0 [2,9; 21,0]
	West-Europa	8 / 67,24	11,9 [5,1; 23,4]	5 / 89,55	5,6 [1,8; 13,0]
	Asien	1 / 36,15	2,8 [0,1; 15,4]	4 / 36,84	10,9 [3,0; 27,8]
	Weitere	1 / 68,72	1,5 [0,0; 8,1]	3 / 81,45	3,7 [0,8; 10,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	7 / 124,46	5,6 [2,3; 11,6]	15 / 171,21	8,8 [4,9; 14,5]
	Nicht-viszeral	6 / 85,64	7,0 [2,6; 15,3]	2 / 92,16	2,2 [0,3; 7,8]
Sehstörungen					
Altersgruppe	< 65	6 / 189,43	3,2 [1,2; 6,9]	29 / 245,42	11,8 [7,9; 17,0]
	≥ 65	1 / 20,67	4,8 [0,1; 27,0]	0 / 17,94	0,0 [0,0; 20,6]
Altersgruppe	< 65	6 / 189,43	3,2 [1,2; 6,9]	29 / 245,42	11,8 [7,9; 17,0]
	65-74	0 / 13,76	0,0 [0,0; 26,8]	0 / 17,68	0,0 [0,0; 20,9]
	≥ 75	1 / 6,90	14,5 [0,4; 80,7]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	6 / 156,45	3,8 [1,4; 8,4]	21 / 207,58	10,1 [6,3; 15,5]
	Asiatisch	1 / 40,43	2,5 [0,1; 13,8]	6 / 39,41	15,2 [5,6; 33,1]
	Weitere	0 / 13,22	0,0 [0,0; 27,9]	2 / 16,38	12,2 [1,5; 44,1]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Region	USA	2 / 37,99	5,3 [0,6; 19,0]	14 / 55,52	25,2 [13,8; 42,3]
	West-Europa	4 / 67,24	6,0 [1,6; 15,2]	8 / 89,55	8,9 [3,9; 17,6]
	Asien	1 / 36,15	2,8 [0,1; 15,4]	6 / 36,84	16,3 [6,0; 35,5]
	Weitere	0 / 68,72	0,0 [0,0; 5,4]	1 / 81,45	1,2 [0,0; 6,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	6 / 124,46	4,8 [1,8; 10,5]	25 / 171,21	14,6 [9,5; 21,6]
	Nicht-viszeral	1 / 85,64	1,2 [0,0; 6,5]	4 / 92,16	4,3 [1,2; 11,1]
Diarrhö					
Altersgruppe	< 65	646 / 189,43	341,0 [315,2; 368,4]	103 / 245,42	42,0 [34,3; 50,9]
	≥ 65	88 / 20,67	425,8 [341,5; 524,6]	8 / 17,94	44,6 [19,3; 87,9]
Altersgruppe	< 65	646 / 189,43	341,0 [315,2; 368,4]	103 / 245,42	42,0 [34,3; 50,9]
	65-74	65 / 13,76	472,3 [364,5; 602,0]	7 / 17,68	39,6 [15,9; 81,6]
	≥ 75	23 / 6,90	333,2 [211,2; 500,0]	1 / 0,26	384,5 [9,7; 2.142,2]
Rasse	Kaukasisch	576 / 156,45	368,2 [338,7; 399,5]	83 / 207,58	40,0 [31,9; 49,6]
	Asiatisch	100 / 40,43	247,4 [201,3; 300,9]	16 / 39,41	40,6 [23,2; 65,9]
	Weitere	58 / 13,22	438,6 [333,1; 567,0]	12 / 16,38	73,3 [37,9; 128,0]
Region	USA	174 / 37,99	458,0 [392,5; 531,4]	31 / 55,52	55,8 [37,9; 79,3]
	West-Europa	270 / 67,24	401,5 [355,1; 452,4]	34 / 89,55	38,0 [26,3; 53,1]
	Asien	87 / 36,15	240,7 [192,8; 296,9]	15 / 36,84	40,7 [22,8; 67,2]
	Weitere	203 / 68,72	295,4 [256,2; 338,9]	31 / 81,45	38,1 [25,9; 54,0]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Art der Erkrankung	Viszeral*	486 / 124,46	390,5 [356,6; 426,8]	72 / 171,21	42,1 [32,9; 53,0]
	Nicht-viszeral	248 / 85,64	289,6 [254,7; 328,0]	39 / 92,16	42,3 [30,1; 57,9]
Nausea					
Altersgruppe	< 65	214 / 189,43	113,0 [98,3; 129,2]	223 / 245,42	90,9 [79,3; 103,6]
	≥ 65	13 / 20,67	62,9 [33,5; 107,6]	14 / 17,94	78,0 [42,7; 130,9]
Altersgruppe	< 65	214 / 189,43	113,0 [98,3; 129,2]	223 / 245,42	90,9 [79,3; 103,6]
	65-74	7 / 13,76	50,9 [20,5; 104,8]	14 / 17,68	79,2 [43,3; 132,9]
	≥ 75	6 / 6,90	86,9 [31,9; 189,2]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	168 / 156,45	107,4 [91,8; 124,9]	172 / 207,58	82,9 [70,9; 96,2]
	Asiatisch	27 / 40,43	66,8 [44,0; 97,2]	34 / 39,41	86,3 [59,8; 120,6]
	Weitere	32 / 13,22	242,0 [165,5; 341,6]	31 / 16,38	189,3 [128,6; 268,6]
Region	USA	64 / 37,99	168,5 [129,7; 215,1]	65 / 55,52	117,1 [90,4; 149,2]
	West-Europa	78 / 67,24	116,0 [91,7; 144,8]	89 / 89,55	99,4 [79,8; 122,3]
	Asien	25 / 36,15	69,2 [44,8; 102,1]	28 / 36,84	76,0 [50,5; 109,8]
	Weitere	60 / 68,72	87,3 [66,6; 112,4]	55 / 81,45	67,5 [50,9; 87,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	163 / 124,46	131,0 [111,6; 152,7]	165 / 171,21	96,4 [82,2; 112,3]
	Nicht-viszeral	64 / 85,64	74,7 [57,6; 95,4]	72 / 92,16	78,1 [61,1; 98,4]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Fatigue					
Altersgruppe	< 65	120 / 189,43	63,4 [52,5; 75,8]	171 / 245,42	69,7 [59,6; 80,9]
	≥ 65	10 / 20,67	48,4 [23,2; 89,0]	11 / 17,94	61,3 [30,6; 109,7]
Altersgruppe	< 65	120 / 189,43	63,4 [52,5; 75,8]	171 / 245,42	69,7 [59,6; 80,9]
	65-74	6 / 13,76	43,6 [16,0; 94,9]	11 / 17,68	62,2 [31,1; 111,3]
	≥ 75	4 / 6,90	58,0 [15,8; 148,4]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]
Rasse	Kaukasisch	113 / 156,45	72,2 [59,5; 86,8]	150 / 207,58	72,3 [61,2; 84,8]
	Asiatisch	15 / 40,43	37,1 [20,8; 61,2]	19 / 39,41	48,2 [29,0; 75,3]
	Weitere	2 / 13,22	15,1 [1,8; 54,6]	13 / 16,38	79,4 [42,3; 135,7]
Region	USA	56 / 37,99	147,4 [111,4; 191,4]	66 / 55,52	118,9 [91,9; 151,2]
	West-Europa	21 / 67,24	31,2 [19,3; 47,7]	49 / 89,55	54,7 [40,5; 72,3]
	Asien	8 / 36,15	22,1 [9,6; 43,6]	10 / 36,84	27,1 [13,0; 49,9]
	Weitere	45 / 68,72	65,5 [47,8; 87,6]	57 / 81,45	70,0 [53,0; 90,7]
Art der Erkrankung	Viszeral*	99 / 124,46	79,6 [64,7; 96,8]	119 / 171,21	69,5 [57,6; 83,2]
	Nicht-viszeral	31 / 85,64	36,2 [24,6; 51,4]	63 / 92,16	68,4 [52,5; 87,5]
Hand-Fuß-Syndrom					
Altersgruppe	< 65	483 / 189,43	255,0 [232,7; 278,8]	5 / 245,42	2,0 [0,7; 4,8]
	≥ 65	56 / 20,67	271,0 [204,7; 351,9]	1 / 17,94	5,6 [0,1; 31,1]
Altersgruppe	< 65	483 / 189,43	255,0 [232,7; 278,8]	5 / 245,42	2,0 [0,7; 4,8]
	65-74	40 / 13,76	290,6 [207,6; 395,8]	1 / 17,68	5,7 [0,1; 31,5]
	≥ 75	16 / 6,90	231,8 [132,5; 376,5]	0 / 0,26	0,0 [0,0; 1.418,3]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	362 / 156,45	231,4 [208,2; 256,5]	2 / 207,58	1,0 [0,1; 3,5]
	Asiatisch	132 / 40,43	326,5 [273,2; 387,2]	4 / 39,41	10,2 [2,8; 26,0]
	Weitere	45 / 13,22	340,3 [248,2; 455,3]	0 / 16,38	0,0 [0,0; 22,5]
Region	USA	83 / 37,99	218,5 [174,0; 270,8]	0 / 55,52	0,0 [0,0; 6,6]
	West-Europa	179 / 67,24	266,2 [228,6; 308,2]	1 / 89,55	1,1 [0,0; 6,2]
	Asien	118 / 36,15	326,5 [270,2; 391,0]	4 / 36,84	10,9 [3,0; 27,8]
	Weitere	159 / 68,72	231,4 [196,8; 270,3]	1 / 81,45	1,2 [0,0; 6,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	319 / 124,46	256,3 [229,0; 286,0]	6 / 171,21	3,5 [1,3; 7,6]
	Nicht-viszeral	220 / 85,64	256,9 [224,1; 293,2]	0 / 92,16	0,0 [0,0; 4,0]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.
*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Teilpopulation 1 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.5 Endpunkt – RCT - Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

4.3.1.3.5.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.5.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> – RCT

Tabelle 4-139: Ergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Gesamtüberlebensdauer in Monaten Median [95 % KI]**	**Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**	**Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
Gesamtüberleben	65 / 194 (33,5 %)	26,9 [22,7; n.e.]	50 / 192 (26,0 %)	29,9 [27,1; n.e.]	0,62 [0,43; 0,90] 0,0105[c]	0,67 [0,45; 0,98] 0,0377[c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf den Tod jeglicher Ursache

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Bis zum Zeitpunkt der finalen konfirmatorischen Analyse (Juli 2012) traten in der Teilpopulation der Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung 115 Todesfälle auf: 65 Todesfälle (33,5 %) unter Lap+Cap im Vergleich zu 50 Todesfällen (26,0 %) unter T-DM1 (ITT-Population). Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (OS) in dieser Analyse (HR = 0,67, 95 % KI [0,45; 0,98]; p = 0,0377) stratifiziert nach Region, Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC und Art der Erkrankung zeigen somit einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die mit T-DM1 behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die Lapatinib und Capecitabin als Therapie erhalten haben. Das mediane Überleben betrug im Lap+Cap Arm 26,9 Monate und war im T-DM1 Behandlungsarm 3 Monate länger (29,9 Monate). Auch im Rahmen der ersten Interimanalyse für das Gesamtüberleben wurden mehr Todesfälle unter Lap+Cap beobachtet als unter T-DM1 (21,6 % vs. 15,6 %). [79]

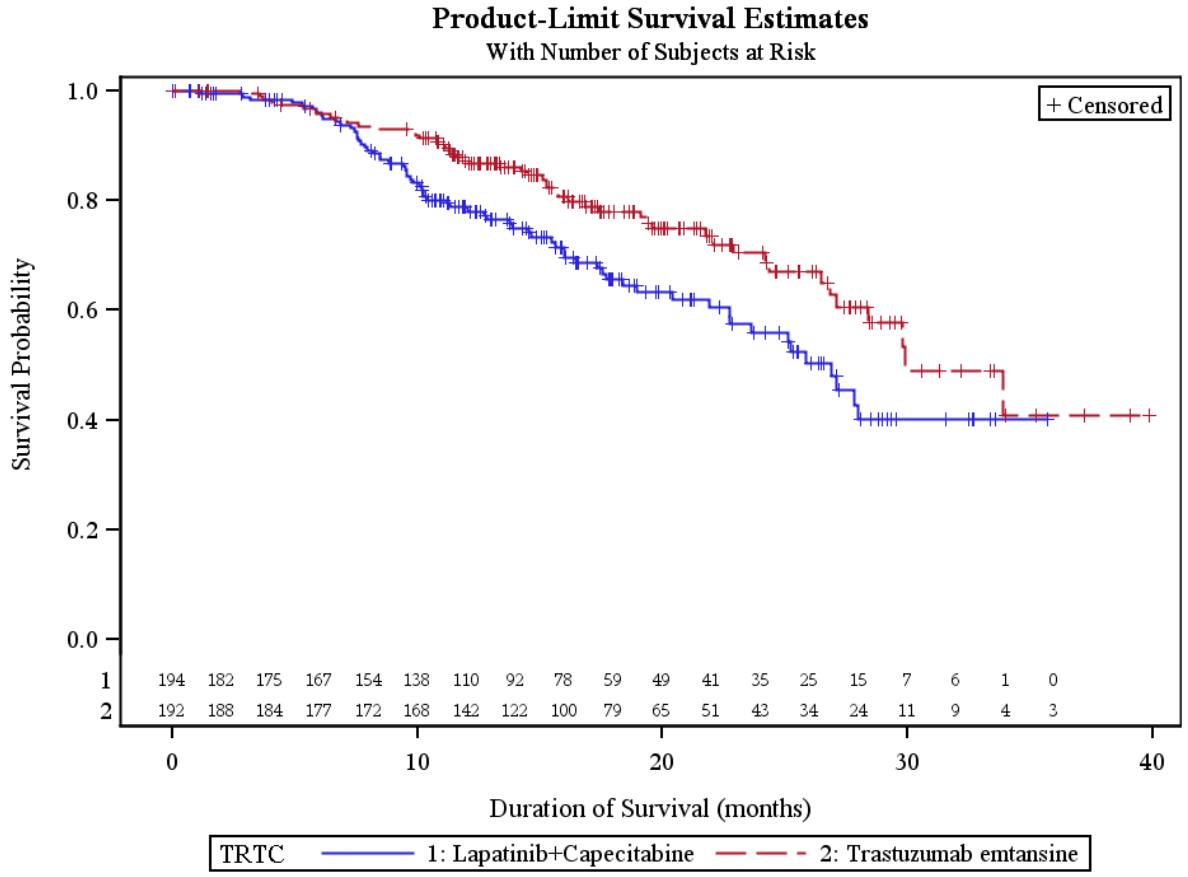

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zum Gesamtüberleben in der **Teilpopulation 2**; 2.Datenschnitt ITT Population [79]

4.3.1.3.5.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.5.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRC> – RCT

Tabelle 4-140: Ergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 –

Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
	Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95 % KI]**	**Patienten mit Ereignis [a] n/N (%)**	**Progressionfreies Überleben in Monaten; Median [95 % KI]**		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC	122 / 194 (62,9 %)	5,6 [5,1; 6,9]	101 / 192 (52,6 %)	9,9 [7,1; 12,25]	0,61 [0,47; 0,79] 0,0002[c]	0,63 [0,47; 0,83] 0,001[c]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression oder Tod, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes für die primäre Analyse des PFS (Januar 2012), waren in der Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung) insgesamt 223 IRC-bewertete PFS Ereignisse aufgetreten, 122 (62,9 %) im Lap+Cap Behandlungsarm und 101 (52,6 %) im T-DM1 Behandlungsarm.

Das IRC-bewertete PFS wurde für Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 im Vergleich zu Patienten, die Lap+Cap bekamen, klinisch relevant verbessert (HR = 0,63; 95 % KI [0,47; 0,83]; p = 0,001), bei einem Anstieg des PFS im Median um 4,3 Monate (Median 5,6 für Lap+Cap im Vergleich zu 9,9 Monaten für T-DM1).

Die stratifizierten IRC-PFS Ergebnisse wurden von der unstratifizierten Analyse bestätigt (HR = 0,61; 95 % KI [0,47; 0,79]; p = 0,0002).

Die Prüfarzt-basierte Auswertung des PFS zeigte ebenfalls eine klinisch relevante Erhöhung des medianes PFS um 2,8 Monate (HR = 0,72 [0,56; 0,93] ; p = 0,0103). Es traten jeweils 128 im Lap+Cap (66 % der Patienten) und 120 PFS-Ereignisse (62,5 %) im T-DM1 Behandlungsarm auf. Die Prüfarzt-basierte Untersuchung bestätigt somit ebenfalls die IRC-basierte Auswertung. [79]

4.3.1.3.5.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> – RCT

Tabelle 4-141: Ergebnisse für <Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977)mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
	Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis [a] n / N (%) [95 % KI]	Relatives Risiko[95 % KI] p-Wert [d]	Odds Ratio OR [95 % KI]	Gesamtansprechrate Differenz [95 % KI] p-Wert
Gesamtansprechrate	47 / 158 (29,7 %) [22,7 %; 37,1 %]	67 / 153 (43,8 %) [35,8 %; 52,0 %]	1,47 [1,09; 1,99] 0,0114	1,84 [1,15; 2,94]	14,00 % [3,4 %; 24,7 %] 0,0099 [b] 0,0103 [c]

a: n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

b+c: p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi Quadrat Test bestimmt

c: unstratifizierte Analyse

d: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

Die IRC-bewertete Gesamtansprechrate weist eine statistisch signifikante Differenz von 14 % zwischen den Behandlungsarmen auf (67 der Patienten unter T-DM1 (43,8 %) im Vergleich zu 47 der Patienten unter Lap+Cap (29,7 %), p = 0,0099, die ein Gesamtansprechen erreichten (stratifizierte Analyse)).

Eine Prüfarzt-basierte Auswertung zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante erhöhte Gesamtansprechrate (51 / 163; (31,3 %) der Patienten im Lap+Cap Behandlungsarm und 83 / 172 (48,3 %) der Patienten im T-DM1 Arm erreichten ein Gesamtansprechen; RR = 1,54; 95 % KI [1,17; 2,03]) und bestätigte somit die Ergebnisse der IRC-basierten Auswertung. [79]

4.3.1.3.5.2.3 <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> – RCT

Tabelle 4-142: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin					Trastuzumab Emtansin					Keine Diarrhö	Milde Diarrhö	Moderate Diarrhö	Schwer-wiegende Diarrhö
Visite	N	Keine Diarrhö n (%)	Milde Diarrhö n (%)	Moderate Diarrhö n (%)	Schwer-wiegende Diarrhö n (%)	N	Keine Diarrhö n (%)	Milde Diarrhö n (%)	Moderate Diarrhö n (%)	Schwer-wiegende Diarrhö n (%)	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert	Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert
Ausgangsmessung	164	141 (86,0)	22 (13,4)	1 (0,6)	0	162	148 (91,4)	13 (8,0)	1 (0,6)	0	5,38 [-1,47; 12,24] 0,1237	-5,39 [-12,08; 1,3] 0,1141	0,01 [-1,69; 1,7] 0,9931	0 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	150	77 (51,3)	46 (30,7)	19 (12,7)	8 (5,3)	151	131 (86,8)	17 (11,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	35,42 [25,77; 45,08] < 0,0001	-19,41 [-28,35; -10,47] < 0,0001	-11,34 [-16,97; -5,72] 0,0001	-4,67 [-8,49; -0,85] 0,0166
Zyklus 8 Tag 1	75	49 (65,3)	19 (25,3)	4 (5,3)	3 (4,0)	107	101 (94,4)	5 (4,7)	0	1 (0,9)	29,06 [17,44; 40,68] < 0,0001	-20,66 [-31,28; -10,04] < 0,0001	-5,33 n.e. [a]	-3,07 [-7,86; 1,73] 0,21

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

a: Berechnung des 95 % KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet)

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen [79]

Tabelle 4-143: Ergebnisse für <Endpunkt patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin					**Trastuzumab Emtansin**					**Keine Diarrhö**	**Milde Diarrhö**	**Moderate Diarrhö**	**Schwer-wiegende Diarrhö**
Visite	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Mode-rate Diarrhö n (%)**	**Schwer-wie-gende Diarrhö n (%)**	**N**	**Keine Diarrhö n (%)**	**Milde Diarrhö n (%)**	**Mode-rate Diarrhö n (%)**	**Schwer-wiegende Diarrhö n (%)**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**	**Differenz in (%) [95 % KI] p-Wert**
Ausgangs messung	164	141 (86,0)	22 (13,4)	1 (0,6)	0	162	148 (91,4)	13 (8,0)	1 (0,6)	0	5,38 [-1,47; 12,24] 0,1237	-5,39 [-12,08; 1,3] 0,1141	0,01 [-1,69; 1,7] 0,9931	0 n.e. [a]
Zyklus 2 Tag 1	150	77 (51,3)	46 (30,7)	19 (12,7)	8 (5,3)	151	131 (86,8)	17 (11,3)	2 (1,3)	1 (0,7)	35,42 [25,77; 45,08] < 0,0001	-19,41 [-28,35; -10,47] < 0,0001	-11,34 [-16,97; -5,72] 0,0001	-4,67 [-8,49; -0,85] 0,0166
Zyklus 8 Tag 1	88	57 (64,8)	23 (26,1)	5 (5,7)	3 (3,4)	112	106 (94,6)	5 (4,5)	0	1 (0,9)	29,87 [19,05; 40,69] < 0,0001	-21,67 [-31,62; -11,73] < 0,0001	-5,7 n.e. [a]	-2,52 [-6,69; 1,66] 0,2372

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

a: Berechnung des 95 % KIs und p-Werts sind bei Nullwerten aufgrund der verwendeten Methode nicht möglich (p-Werte und KIs mittels approximate Zwei-Stichproben-Binomialtests berechnet)

Datenquelle: Roche Zusatzanalysen [79]

Zur Ausgangsmessung war die Verteilung der Häufigkeiten von Diarrhö zwischen den beiden Studien vergleichbar. Knapp 86 % im Lap+Cap Arm sowie 91 % im T-DM1 Arm hatten keine Diarrhö, 13 % im Lap+Cap Arm sowie 8 % im T-DM1 Arm hatten milde Diarrhöen. In beiden Armen hatten 0,6 % der Patienten eine moderate Diarrhö. In beiden Armen lag zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung bei keinem Patient eine schwere Diarrhö vor.

Nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation (ab Zyklus 2) zeigte sich, dass im Lap+Cap Arm die Anzahl an milden Diarrhöen um das 2-fache stieg. Auch die Zahl an moderaten und schweren Diarrhöen stieg stark an, während sich im T-DM1 Arm die Verteilung der Schweregrade auf dem Ausgangsniveau hielt. Die Häufigkeit von moderaten und schweren Diarrhöen besserte sich in beiden Studienarmen während der Therapie bis Zyklus 8 Tag 1.

Wie für die Gesamtpopulation gezeigt ist dieser Effekt nicht transient.

Um die Unterschiede der Diarrhöen zu beschreiben, werden hier die Kategorien „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ sowie die Zeitpunkte Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 (nach der erstmaligen Verabreichung der Studienmedikation) sowie Zyklus 8 Tag 1 (letzt verfügbarer auswertbarer Zeitpunkt) dargestellt und bewertet. Eine vollständige Darstellung aller Ergebnisse aller vier Kategorien sowie über alle erhobenen Zeitpunkte für die Teilpopulation der nicht anthrazyklinvorbehandelten Patienten findet sich im Modul 5. [79]

Zum Zeitpunkt Zyklus 8 des ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) unterscheiden sich auch die Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung, bis auf die schwerwiegenden Diarrhöen zu Zyklus 8, signifikant in den beiden Studienarmen. Während im T-DM1 Arm zum Zyklus 8 94,4 % der Patienten keine Diarrhö haben, sind im Lap+Cap Arm nur 65,3 % der Patienten ohne berichtete Diarrhöen. Dies entspricht einem absoluten Unterschied von ca. 29,06 %, der rein therapiebedingt ist. Moderate patientenberichtete Diarrhöen treten im Lap+Cap Arm zum Zeitpunkt Zyklus 8 bei 5,3 % der Patienten auf. Im T-DM1 Arm hingegen werden zu diesem Zeitpunkt keine moderaten Diarrhöen berichtet. 4,0% der Patienten im Lap+Cap Arm und 0,9 % im T-DM1 Arm berichten zu jenem Zeitpunkt eine schwerwiegende Diarrhö. Die absoluten Unterschiede von 5,33 % bei den moderaten Diarrhöen und 3,07 % bei den schwerwiegenden Diarrhöen sind wiederum rein therapiebedingt.

Die Differenzen in den Kategorien „keine Diarrhö“ und „moderate Diarrhö“ sind für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin statistisch signifikant besser. Die Einzeldifferenz für die schwerwiegenden Diarrhöen ist für die Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nicht statistisch signifikant. Diese Auswertung basiert jedoch auf sehr geringen Patientenzahlen.

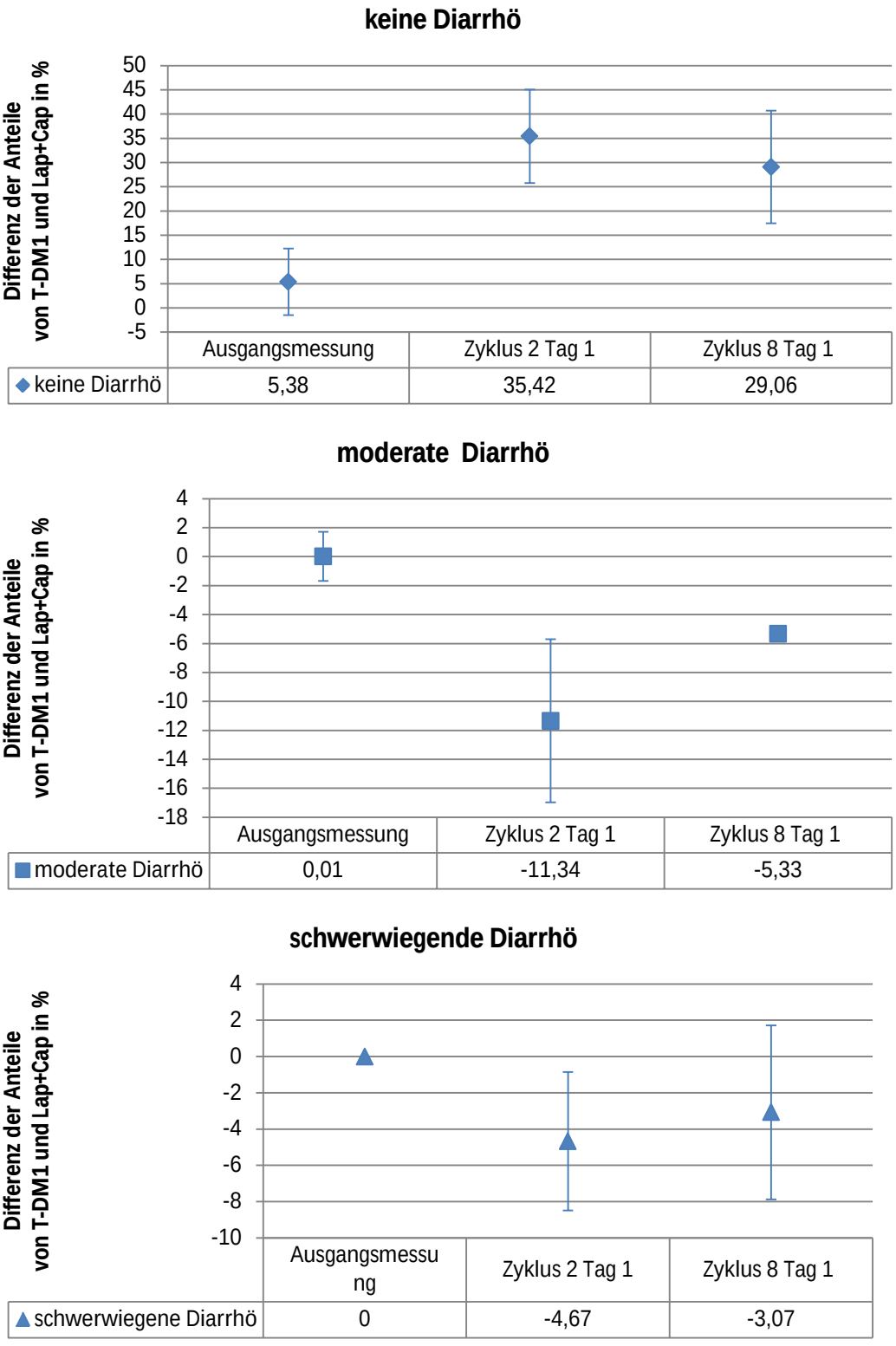

Abbildung 10: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala - Differenzen der Anteile mit keiner, moderater und schwerwiegender Diarrhö zu den Zeitpunkten Ausgangsmessung, Zyklus 2 Tag 1 sowie Zyklus 8 Tag 1; 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“** [79]

Die graphischen Darstellungen der Differenzen der jeweiligen Anteile an „keine Diarrhö“, „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ und ihrer 95 % Konfidenzintervalle zeigen, dass sich die Anteile zu den Zeitpunkten Zyklus 2 und Zyklus 8 für die Kategorien „keine“ und „moderate Diarrhö“ signifikant von den Ausgangsmessungen unterscheiden, da die Konfidenzintervalle der beiden Therapiezeitpunkte nicht mit dem Konfidenzintervall der Ausgangsmessung überlappen. Für die „moderaten Diarrhöen“ und „schwerwiegenden Diarrhöen“ ist dabei zu beachten, dass jeweils Nullwerte (also keine Ereignisse) aufgetreten sind. Hierfür kann kein 95 % Konfidenzintervall berechnet und verglichen werden.

In der ersten Graphik zu „keine Diarrhö“ wird für die nicht Anthrazyklinvorbehandelten Patienten deutlich, dass unter Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt Zyklus 2 und 8 ca. 29-35 % mehr Patienten keine Diarrhö haben. Die Interpretationsrichtung ist für die zweite und dritte Graphik zu moderaten und schwerwiegenden Diarrhöen entgegengesetzt: hier wird ersichtlich, dass unter T-DM1 zum Zeitpunkt Zyklus 2 und Zyklus 8 unter Therapie ca. 11 bzw. 5 % weniger Patienten eine moderate und ca. 5 bzw. 3 % weniger Patienten eine schwerwiegende Diarrhö erlebten. Jedoch sind die Ergebnisse für die Kategorie „schwerwiegende Diarrhö“ nicht statistisch signifikant, da sich die Konfidenzintervalle von Zyklus 8 und der Ausgangsmessung überlappen. Der Effekt ist jedoch bis auf die Kategorie „schwerwiegende Diarrhö“ konsistent zum für die Gesamtpopulation gezeigten Effekt der patientenberichteten Diarrhö Bewertungsskala.

Insgesamt ist die patientenberichtete Darstellung der Schwere und Beeinträchtigung durch die Diarrhö in der ohne Antrazyklin behandelten Patientenpopulation konsistent mit den durch die Prüfarzte dokumentierten Inzidenzen für das unerwünschte Ereignis Diarrhö.

4.3.1.3.5.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.5.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> – RCT

Tabelle 4-144: Ergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin		**Trastuzumab Emtansin**		**T-DM1 vs. Lap+Cap**	**T-DM1 vs. Lap+Cap**
	Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)	**Zeit bis zur Symptomprogression in Monaten Median[95 % KI]**	**Patientinnen mit Ereignis [a] n / N (%)**	**Zeit bis zur Symptomprogression in Monaten Median[95 % KI]**	**Unstratifizierte Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**	**Stratifizierte [b] Analyse Hazard Ratio [95 % KI] p-Wert**
Zeit bis zur Symptomprogression [d]	94 / 167 (56,3 %)	4,3 [2,9; 7,3]	92 / 173 (53,2 %)	8,3 [5,8; 12,6]	0,76 [0,57; 1,01] 0,0587[c]	0,78 [0,58; 1,05] 0,0932[c]
Zeit bis zur Symptomprogression [e]	107 / 168 (63,7 %)	4,3 [2,9; 6,7]	103 / 173 (59,5 %)	8,4 [5,8; 13,9]	0,73 [0,56; 0,96] 0,0236[c]	0,74 [0,55; 0,97] 0,0299

a: Ereignis bezieht sich hier auf das erstmalige Auftreten einer Verminderung um mindestens 5 Punkte im TOI-PFB Score.

b: Die Ergebnisse sind nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert.

c: p-Wert wurde mittels Log-rank Test bestimmt

d: 1.Datenschnitt Januar 2012

e: 2.Datenschnitt Juli 2012

Datenquellen: Tabelle s.334, 362 und 363 aus CSR 08 / 2012 und zusätzliche Analyse [79]

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle

Die Zeit bis zur Symptomprogression (gemessen mit dem patientenberichteten Fragebogen FACT-B TOI PFB) wurde unter der Behandlung mit T-DM1 gegenüber der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin verlängert. Zum ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) im Januar 2012 war das Ergebnis für die Zeit bis zum Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 8,3 Monaten im T-DM1 Arm vs. 4,3 Monaten im Lap+Cap Arm noch nicht statistisch signifikant (p=0,0587).

Zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 lagen weitere Daten zum Rückgang der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die zeigten, dass unter der Behandlung mit T-DM1 vs. der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin die Zeit bis zur Symptomprogression verlängert wurde (8,4 Monate vs. 4,3 Monate; p = 0,0299).

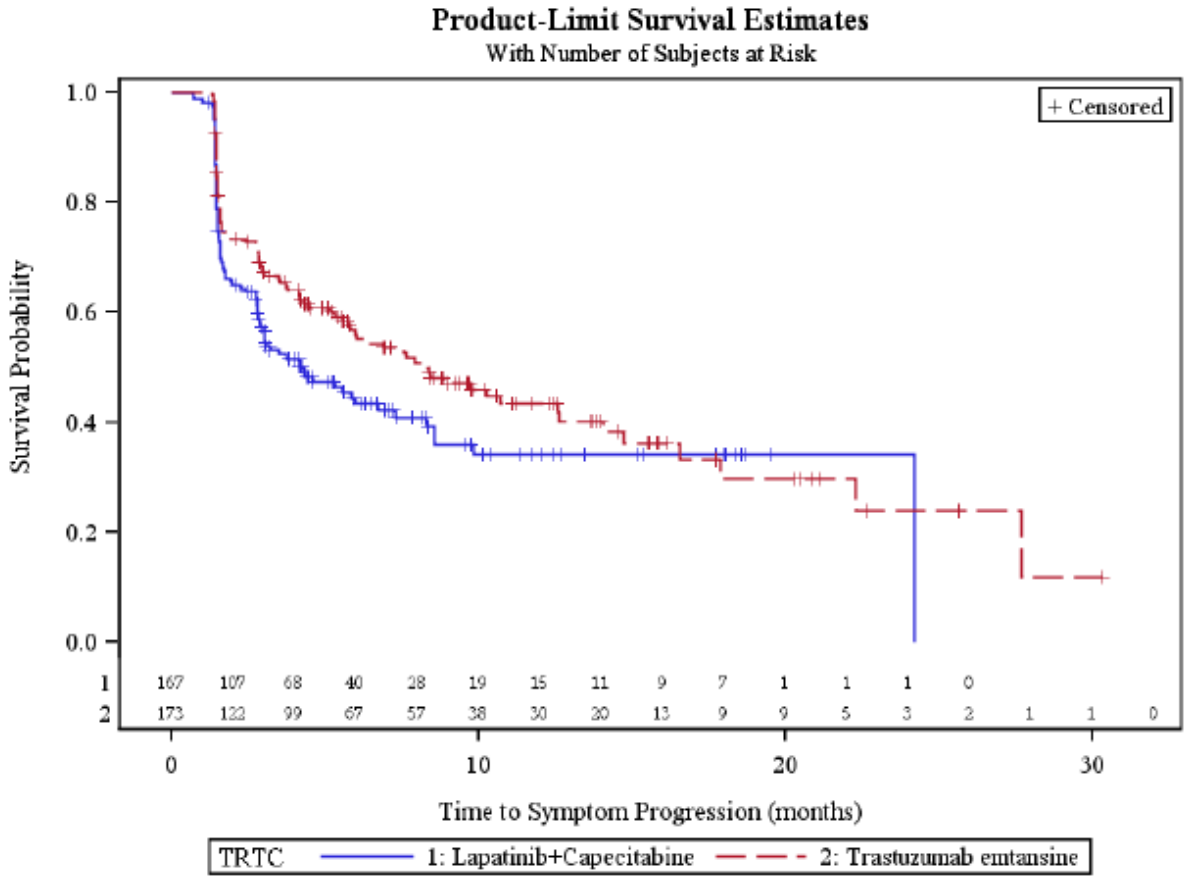

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve über die Zeit bis zur Symptomprogression (1. Datenschnitt, Januar 2012, **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**; [79])

4.3.1.3.5.3.2 <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> – RCT

Tabelle 4-145: Ergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. und 2. Datenschnitt Januar 2012/Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [b]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)			
Klinisch relevanten Verbesserung der Symptome[c]	75 / 167 (44,9 %)	98 / 173 (56,6 %)	1,26 [1,02; 1,56] 0,0323	1,60 [1,04; 2,46]	11,7 % [1,2 %; 22,3 %]
Klinisch relevanten Verbesserung der Symptome[d]	79 / 168 (47,0 %)	106 / 173 (61,3 %)	1,30 [1,07; 1,59] 0,0093	1,78 [1,16; 2,74]	14,2 % [3,8 %; 24,7 %]

a: Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome definiert als eine Erhöhung um 5 Punkte des TOI-PFB Score.
b: Wald-Test für RR ungleich 1
c: 1.Datenschnitt Januar 2012
d: 2.Datenschnitt Juli 2012
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).
n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufs-kontrolle

Gemessen mittels FACT-B TOI-PFB erreichten zu beiden Datenschnitten unter T-DM1 statistisch signifikant mehr Patienten, die keine Anthrazyklin-Vorbehandlung hatten, eine klinische Verbesserung der Symptome als unter der Kombination Lap+Cap (1. final-konfirmatorischer Datenschnitt (PFS): p = 0,0323; 2. Datenschnitt: p = 0,0093). Im palliativen Setting des metastasierten Brustkrebses mit mehrfachen Vorbehandlungen ist eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein in der Realität kaum erreichbares Ziel. Patientenrelevante Therapieziele sind in diesem Setting neben der Verlängerung des Überlebens die Erhaltung bzw. verzögerte Verschlechterung der Lebensqualität. [5;7;129] Daher ist die hier gezeigte signifikante Verbesserung bei den nicht anthrazyklin-vorbehandelten Patienten der EMILIA-Studie unter Therapie mit T-DM1 ein besonders patientenrelevantes Ergebnis.

4.3.1.3.5.4 <Sicherheit> – RCT

4.3.1.3.5.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)>– RCT

Tabelle 4-146: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)	189 / 191 (99,0 %)	186 / 190 (97,9 %)	0,99 [0,96; 1,015] 0,4077	0,49 [0,09; 2,72]	-1,10 % [-3,6 %; 1,4 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]
Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	3.504 / 133,33	2.628,1 [2.541,8; 2.716,5]	3.237 / 161,18	2.008,3 [1.939,7; 2.078,7]	1,19 [0,97; 1,46]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]
Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Vergleichbar mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation hat fast jeder Patient ohne Anthrazyklinvorbehandlung unabhängig vom Behandlungsarm im Verlauf der Therapie mindestens ein UE entwickelt. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.5.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)>– RCT

Tabelle 4-147: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	37 / 191 (19,4 %)	29 / 190 (15,3 %)	0,79 [0,51; 1,23] 0,2912	0,75 [0,44; 1,28]	-4,10 % [-11,7 %; 3,5 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	53 / 133,33	39,8 [29,8; 52,0]	38 / 161,18	23,6 [16,7; 32,4]	0,70 [0,43; 1,13]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung analog zur Gesamtpopulation und Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung in beiden Behandlungsarmen vergleichbar häufig auf. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.5.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> – RCT

Tabelle 4-148: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit Behandlungs-abbruch wegen UE	26 / 191 (13,6 %)	14 / 190 (7,4 %)	0,54 [0,29; 1,00] 0,0515	0,51 [0,26; 1,00]	-6,20 % [-12,4 %; -0,1 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Als Behandlungsabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib und Capecitabin abgebrochen als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurden.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
Behandlungsabbrüche wegen UE	31 / 133,33	23,3 [15,8; 33,0]	13 / 161,18	8,1 [4,3; 13,8]	0,45 [0,23; 0,86]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung musste die Therapie unter T-DM1 bei 7,4 % der Patientin im Vergleich zu 13,6 % der Patienten unter Lap+Cap aufgrund eines UE vorzeitig beendet werden, wobei dieser numerische Unterschied im Gegensatz zur Gesamt-

population keine statistische Signifikanz erreichte. Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.5.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> – RCT

Tabelle 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Patienten mit UE ≥ Grad 3	119 / 191 (62,3 %)	90 / 190 (47,4 %)	0,76 [0,63; 0,92] 0,0039	0,545 [0,36; 0,82]	-14,90 % [-24,8 %; -5,1 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**				**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient**
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**		**HR [95 % KI]**
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	
UE ≥ Grad 3	287 / 133,33	215,3 [191,1; 241,7]	186 / 161,18	115,4 [99,4; 133,2]	0,59 [0,45; 0,79]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung traten ebenso wie in der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung statistisch signifikant weniger UE ≥ Grad 3 unter T-DM1 im Vergleich zum Lap+Cap- Behandlungsarm auf. Dies

wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.Das absolute Risiko unter der Therapie mit T-DM1 ein UE ≥ Grad 3 zu entwickeln war 14,9 % geringer als unter Lap+Cap.

Insgesamt zeigte sich bei den schweren und damit besonders patientenrelevanten UE ein deutlicher Vorteil im Risikoprofil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap für die Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung. Die Verteilung der Ereignisse auf die einzelnen Schweregrade nach NCI-CTCAE wird in den folgenden Tabellen dargestellt.

4.3.1.3.5.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> – RCT

Tabelle 4-150: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit UE Grad 3	106 / 191 (55,5 %)	79 / 190 (41,6 %)	0,75 [0,61; 0,93] 0,0073	0,57 [0,38; 0,86]	-13,9 % [-23,9 %; -4,0 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	HR [95 % KI]
UE Grad 3	264 / 133,33	198,0 [174,8; 223,4]	166 / 161,18	103,0 [87,9; 119,9]	0,61 [0,46; 0,81]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung traten ebenso wie in der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung statistisch signifikant weniger NCI-CTCAE Grad 3 UE unter T-DM1-Therapie im Vergleich zum Lap+Cap-

Behandlungsarm auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.Das absolute Risiko unter der Therapie mit T-DM1 ein UE Grad 3 zu entwickeln war 13,9 % geringer als unter Lap+Cap.

4.3.1.3.5.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> – RCT

Tabelle 4-151: Ergebnisse für<Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit UE Grad 4	12 / 191 (6,3 %)	9 / 190 (4,7 %)	0,75 [0,33; 1,75] 0,5102	0,74 [0,31; 1,8]	-1,5 % [-6,1 %; 3,0 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
UE Grad 4	22 / 133,33	16,5 [10,3; 25,0]	18 / 161,18	11,2 [6,6; 17,7]	0,74 [0,33; 1,66]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Bei der Inzidenz von NCI-CTCAE Grad 4 UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.5.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> – RCT

Tabelle 4-152: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a] RRR [95 % KI] [#]	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)			
Patienten mit UE Grad 5	1 / 191 (0,5 %)	2 / 190 (1,1 %)	2,01 [0,18; 22,0] 0,5672 0,50 [0,05; 5,44] [#]	2,02 [0,18; 22,48]	0,50 % [-1,2 %; 2,3 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		HR [95 % KI]
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	
UE Grad 5	1 / 133,33	0,8 [0,0; 4,2]	2 / 161,18	1,2 [0,2; 4,5]	1,50 [0,13; 16,81]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstarben (Grad 5), waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar selten. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

4.3.1.3.5.4.8 < Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen >– RCT

Zusätzlich zu dem Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis wurden auch ausgewählte UE separat dargestellt.

Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a] RRR [95 % KI] [#]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Hepatotoxizität	58 / 191 (30,4 %)	68 / 190 (35,8 %)	1,18 [0,89; 1,57] 0,2619 0,85 [0,64; 1,13] [#]	1,28 [0,83; 1,96]	5,40 % [-4,0 %; 14,9 %]
Kardiale Dysfunktion	4 / 191 (2,1 %)	1 / 190 (0,5 %)	0,25 [0,03; 2,23] 0,2148	0,25 [0,03; 2,23]	-1,60 % [-3,8 %; 0,7 %]
Periphere Neuropathie	42 / 191 (22,0 %)	46 / 190 (24,2 %)	1,1 [0,76; 1,59] 0,6073 0,91 [0,63; 1,31] [#]	1,13 [0,70; 1,83]	2,20 % [-6,2 %; 10,7 %]
Thrombozytopenie	5 / 191 (2,6 %)	64 / 190 (33,7 %)	12,87 [5,30; 31,26] < 0,0001 0,08 [0,03; 0,19] [#]	18,9 [7,40; 48,26]	31,10 % [24,0 %, 38,2 %]
Blutungen	37 / 191 (19,4 %)	64 / 190 (33,7 %)	1,74 [1,22; 2,47] 0,002 0,58 [0,40; 0,82] [#]	2,11 [1,32; 3,38]	14,30 % [5,6 %; 23,1 %]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0 / 191 (0 %)	7 / 190 (3,7 %)	n.e.	n.e.	3,70 % [1,0 %; 6,4 %]
Pneumonitis	0 / 191 (0 %)	4 / 190 (2,1 %)	n.e.	n.e.	2,10 % [0,1 %; 4,1 %]

	Lapatinib + Capecitabin	**Trastuzumab Emtansin**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] p-Wert [a] RRR [95 % KI] [#]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]**	**T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risikoreduktion ARR in % [95 % KI]**
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	**Patienten mit Ereignis n / N (%)**			
Hypokaliämie	26 / 191 (13,6 %)	19 / 190 (10,0 %)	0,74 [0,42; 1,28] 0,2773	0,705 [0,38; 1,32]	-3,60 % [-10,1 %; 2,9 %]
Nierenerkrankungen	16 / 191 (8,4 %)	11 / 190 (5,8 %)	0,69 [0,33; 1,45] 0,3284	0,67 [0,30; 1,49]	-2,60 % [-7,7 %; 2,6 %]
Sehstörungen	4 / 191 (2,1 %)	14 / 190 (7,4 %)	3,52 [1,18; 10,50] 0,0241 0,28 [0,10; 0,85] [#]	3,72 [1,20; 11,51]	5,30 % [1,0 %; 9,5 %]
Diarrhö	156 / 191 (81,7 %)	47 / 190 (24,7 %)	0,30 [0,23; 0,39] < 0,0001	0,07 [0,05; 0,12]	-56,9 % [-65,2 %; -48,7 %]
Nausea (Übelkeit)	100 / 191 (52,4 %)	82 / 190 (43,2 %)	0,82 [0,67; 1,02] 0,074	0,69 [0,46; 1,04]	-9,2 % [-19,2 %; 0,8 %]
Fatigue	63 / 191 (33,0 %)	80 / 190 (42,1 %)	1,28 [0,98; 1,66] 0,0678 0,78 [0,60; 1,02]	1,48 [0,97; 2,24]	9,1 % [-0,6 %; 18,8 %]
Hand-Fuß-Syndrom	115 / 191 (60,2 %)	2 / 190 (1,1 %)	0,02 [0,00; 0,07] <0,0001	0,01 [0,004; 0,03]	-59,2 % [-66,2 %; -52,1 %]

a: p-Wert wurde mittels Wald-Tests für RR ungleich 1 bestimmt; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Anzahl der Patienten

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI -CTCAE Grad.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-154: Zeitadjustierte Auswertung der ausgewählten UE während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

Zeitadjustierte Auswertung	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre				Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient
	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)		
	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	HR [95 % KI]
Hepatotoxizität	149 / 133,33	111,8 [94,5; 131,2]	311 / 161,18	193,0 [172,1; 215,6]	1,20 [0,85; 1,71]
Kardiale Dysfunktion	4 / 133,33	3,0 [0,8; 7,7]	1 / 161,18	0,6 [0,0; 3,5]	0,21 [0,02; 1,90]
Periphere Neuropathie	67 / 133,33	50,3 [38,9; 63,8]	77 / 161,18	47,8 [37,7; 59,7]	1,05 [0,69; 1,59]
Thrombozytopenie	8 / 133,33	6,0 [2,6; 11,8]	278 / 161,18	172,5 [152,8; 194,0]	15,29 [6,15; 38,01]
Blutungen	58 / 133,33	43,5 [33,0; 56,2]	128 / 161,18	79,4 [66,3; 94,4]	1,67 [1,11; 2,51]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0 / 133,33	0,0 [0,0; 2,8]	7 / 161,18	4,3 [1,8; 9,0]	n.e.
Pneumonitis	0 / 133,33	0,0 [0,0; 2,8]	5 / 161,18	3,1 [1,0; 7,2]	n.e.
Hypokaliämie	41 / 133,33	30,8 [22,1; 41,7]	44 / 161,18	27,3 [19,8; 36,7]	0,70 [0,39; 1,26]
Nierenerkrankungen	19 / 133,33	14,3 [8,6; 22,3]	12 / 161,18	7,4 [3,9; 13,0]	0,64 [0,30; 1,38]
Sehstörungen	4 / 133,33	3,0 [0,8; 7,7]	14 / 161,18	8,7 [4,8; 14,6]	3,14 [1,03; 9,57]
Diarrhö	485 / 133,33	363,8 [332,1; 397,6]	71 / 161,18	44,1 [34,4; 55,6]	0,15 [0,11; 0,21]
Nausea (Übelkeit)	185 / 133,33	138,8 [119,5; 160,3]	212 / 161,18	131,5 [114,4; 150,5]	0,80 [0,60; 1,07]
Fatigue	112 / 133,33	84,0 [69,2; 101,1]	153 / 161,18	94,9 [80,5; 111,2]	1,37 [0,98; 1,90]

Hand-Fuß-Syndrom	332 / 133,33	249,0 [222,9; 277,3]	1 / 161,18	0,6 [0,0; 3,5]	0,01 [0,002; 0,04]
Datenquelle: zusätzliche Analysen [79] Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind. n.e. nicht auswertbar, nicht ausgewertet					

Hepatotoxizität

Hepatotoxische Ereignisse traten in der Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 im Vergleich zum Lap+Cap Behandlungsarm ähnlich wie in der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung häufiger auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.Die meisten Ereignisse waren mild oder moderat; schwere UE ≥ Grad 3 traten unter T-DM1 bei 8,9 % gegenüber 5,8 % der Patienten unter Lap+Cap auf.

Unter T-DM1 wurden am häufigsten Erhöhungen der Lebertransaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST; 23,7 %) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT; 17,9 %) beobachtet. ALT und AST Erhöhungen Grad 4 oder 5 wurden nicht berichtet. Erhöhungen der Bilirubinwerte hingegen traten unter T-DM1 seltener als unter Lap+Cap auf (2,1 % vs. 10,5 %). In beiden Behandlungsarmen erfüllte kein Patient die Kriterien für eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung entsprechend „Hy´s Law“ (AST/ALT > 3 × ULN und gleichzeitige Erhöhung des Serumgesamtbilirubins auf > 2 × ULN, ohne anfängliche Zeichen einer Cholestase [keine erhöhte alkalische Phosphatase] und keine anderen Gründe, die den kombinierten Bilirubin- und Transaminasenanstieg erklären könnten, keine bestehende akute Lebererkrankung). Eine noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) wurde in dieser Teilpopulation nicht diagnostiziert.

Kardiale Dysfunktion

Kardiale Dysfunktionen als unerwünschtes Ereignis traten in beiden Behandlungsarmen bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung vergleichbar selten wie bei der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung auf.

Dass sich auch in der Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung keine signifikante Veränderung der Anzahl an kardialen Ereignissen im Vergleich zu den vorbeschriebenen Populationen zeigte, bestätigt die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich kardialer Vorschädigungen unabhängig von einer Anthrazyklinvorbehandlung.

Periphere Neuropathie

Die Inzidenz von Patienten mit peripherer Neuropathien bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation sowie Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung war die Anzahl der Ereignisse unter T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap nicht signifikant erhöht. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Am häufigsten waren periphere Neuropathien Grad 1 (20,0 % vs. 14,1 %) und Grad 2 (3,2 % vs. 7,3 %). Schwere Neuropathien (≥ Grad 3) traten unter T-DM1 bei 13 Patienten (1,1 %) im Vergleich zu 2 Patienten (0,5 %) unter Lap+Cap auf.

Die Mehrheit der beobachteten peripheren Neuropathien unter Therapie mit T-DM1 war leicht, sensorisch und reversibel. In seltenen Fällen entwickelten die Patienten schwere Neuropathien (Grad 3 oder 4) – entsprechend der Fachinformation sollte die Therapie mit T-DM1 in solchen Fällen vorübergehend unterbrochen werden bis eine Besserung ≤ Grad 2

eintritt. Um entsprechende Maßnahmen zu ergreifen, sollten die Patienten kontinuierlich auf klinische Zeichen/Symptome einer Neurotoxizität überwacht werden.

Thrombozytopenie und Blutungen

Thrombozytopenien traten bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation sowie zur Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung signifikant häufiger auf als im Lap+Cap Behandlungsarm, was auch durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt wurde. Die Mehrheit der Thrombozytopenien war leicht oder moderat. Thrombozytopenien ≥ Grad 3 wurden bei 17,4 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,5 % unter Lap+Cap beobachtet. Zudem traten die meisten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 vorübergehend auf und waren im Verlauf rückläufig, sodass bei den meisten Patienten keine Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen notwendig waren.

Blutungen traten bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation sowie zur Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung signifikant häufiger auf als im Lap+Cap Behandlungsarm, was auch durch die zeitadjustierte Analyse bestätigt wurde. Am Häufigsten wurden Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien beobachtet. Diese waren meist leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (≥ Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (Lap+Cap 0,5 % vs. 2,1 % unter T-DM1).

Die Thrombozytopenien sind ein identifiziertes Risiko einer T-DM1 Therapie. [130] Die im Vergleich zur Lap+Cap Therapie unter einer Behandlung mit T-DM1 gehäuft auftretenden Thrombozytopenien sind klinisch in der Regel gut beherrschbar und meist reversibel. Zudem sind entsprechende Veränderungen durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar. Bei den seltenen NCI-CTCAE ≥ Grad 3 Ereignissen musste ggf. eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Klinisch zeigten sich gehäuft Blutungen, welche jedoch meist leicht waren und keine Behandlung erforderten.

Infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivität

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (charakteristischer Weise mit Symptomen wie Schüttelfrost, Fieber, Blutdruckabfall, Atemnot oder Herzrasen einhergehend) traten bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung unter T-DM1 vergleichbar selten wie in der Gesamtpopulation bzw. wie in der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung auf. Die Reaktionen waren immer leicht oder moderat (Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Diese geringe Anzahl an Ereignissen war insofern nicht unerwartet, da alle eingeschlossenen Patienten eine vorausgehende Therapie mit Trastuzumab Roche tolerierten bzw. Patienten mit vorausgehenden schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen nach Trastuzumabgabe von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Pneumonitis

Eine Pneumonitis (entzündliche Veränderung der Lunge) als unerwünschtes Ereignis trat in beiden Behandlungsarmen bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung vergleichbar selten wie bei der Gesamtpopulation sowie der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Hypokaliämie

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Hypokaliämie bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt. Insgesamt trat unter T-DM1 bei weniger Patienten (1,6 %) eine schwere Hypokaliämie (≥ Grad 3) auf als unter Lap+Cap (5,7 %).

Der Abfall der Kaliumkonzentration war meistens leicht oder moderat, reversibel und ohne bleibende Folgen. Bei keinem Patienten traten Herzrhythmusstörungen aufgrund der Veränderung des Kaliumspiegels auf.

Nierenerkrankungen

Die Häufigkeit für das Auftreten einer Nierenerkrankung bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Sehstörungen

Die Inzidenz von Sehstörungen bei den Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung war unter T-DM1 analog zur Gesamtpopulation signifikant höher als im Lap+Cap Behandlungsarm.

Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Das am häufigsten berichtete UE war „unscharfes Sehen“. Bei keinem Patienten musste die Behandlung mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

UE ≥ 30 % in mindestens einem der Behandlungsarme

Bei den am häufigsten aufgetretenen UE bestätigten sich für die Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung die beschriebenen Ergebnisse bei der Gesamtpopulation als auch der Teilpopulation mit Anthrazyklinvorbehandlung:

Mit einer Inzidenz von 24,7 % erlitten die Patienten unter Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 81,7 % unter Therapie mit Lap+Cap. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen

bestätigt.Schwere (Grad 3) und damit besonders patientenrelevante Diarrhöen traten unter Lap+Cap bei 22,0 % der Patienten auf – im Vergleich zu 1,1 % unter T-DM1.

Als weiteres sehr häufiges gastrointestinales UE trat eine **Nausea** bei 43,2 % der Patienten unter Therapie mit T-DM1 gegenüber 52,4 % unter Lap+Cap auf. Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.. Die meisten UE waren leicht oder moderat; Schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (0,5 % unter T-DM vs. 2,6 % unter Lap+Cap).

Die Inzidenz einer **Fatigue** betrug 42,1 % unter T-DM1 gegenüber 33,0 % unter Lap+Cap. I Dies wird durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.Insgesamt waren auch hier die meisten Ereignisse leicht oder moderat; Schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (2,1 % unter T-DM1 vs. 3,1 % unter Lap+Cap).

Neben einer Diarrhö ist das **Hand-Fuß-Syndrom** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, PPE) als sehr häufige und dosislimitierende Nebenwirkung unter der Therapie mit Lap+Cap beschrieben. [24;36] Die Inzidenz bei der Teilpopulation ohne Anthrazyklinvorbehandlung betrug unter Lap+Cap 60,2 % und war damit statistisch signifikant höher im Vergleich zu 1,1 % unter T-DM1. Dieser deutliche Vorteil einer Behandlung mit T-DM1 hinsichtlich des Auftretens eines PPE zeigte sich ebenso in den Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen. Das Hand-Fuß-Syndrom war meist leicht oder moderat ausgeprägt. Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 16,8 % der Patienten auf – unter der Therapie mit T-DM1 wurden keine berichtet.

4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT - Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

4.3.1.3.6.1 <Mortalität> – RCT

4.3.1.3.6.1.1 <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> - RCT

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Gesamtüberleben> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale konfirmatorische Analyse. 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2: „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Rasse	Kaukasisch	48 / 148 (32,4 %)	27,8 (22,7; n.e.)	39 / 130 (30,0 %)	29,8 (26,8; n.e.)	0,75 [0,49; 1,14]	0,179	0,2607
	Asiatisch	12 / 30 (40,0 %)	20,4 (16,0; n.e.)	7 / 39 (17,9 %)	N.E. (22,9; n.e.)	0,43 [0,17; 1,10]	0,0716	
	Weitere	5 / 16 (31,3 %)	22,7 (8,5; n.e.)	4 / 23 (17,4 %)	n.e.	0,40 [0,11; 1,48]	0,1546	
Altersgruppe	<65	51 / 149 (34,2 %)	25,2 (21,9; n.e.)	36 / 152 (23,7 %)	33,9 (28,4; n.e.)	0,51 [0,34; 0,79]	0,0021	0,0663
	≥65	14 / 45 (31,1 %)	27,1 (17,5; n.e.)	14 / 40 (35,0 %)	22 (17,4; n.e.)	1,17 [0,55; 2,49]	0,6759	
Altersgruppe	<65	51 / 149 (34,2 %)	25,2 (21,9; n.e.)	36 / 152 (23,7 %)	33,9 (28,4; n.e.)	0,51 [0,34; 0,79]	0,0021	0,0541
	65-74	12 / 39 (30,8 %)	27,1 (17,5; n.e.)	9 / 30 (30,0 %)	26,8 (17,4; n.e.)	0,85 [0,35; 2,03]	0,7094	
	≥75	2 / 6 (33,3 %)	N.E. (5,7; n.e.)	5 / 10 (50,0 %)	11,1 (3,5; n.e.)	2,42 [0,44; 13,1]	0,2938	
Region	USA	22 / 80 (27,5 %)	26,9 (18,4; n.e.)	19 / 71 (26,8 %)	N.E. (26,5; n.e.)	0,68 [0,37; 1,27]	0,2251	0,7750
	West-Europa	17 / 53 (32,1 %)	28 (21,9; n.e.)	15 / 57 (26,3 %)	29,9 (26,8; n.e.)	0,80 [0,40; 1,60]	0,5305	
	Asien	10 / 26 (38,5 %)	25,9 (16,0; n.e.)	6 / 32 (18,8 %)	N.E.(24,2; n.e.)	0,46 [0,17; 1,27]	0,1248	
	Weitere	16 / 35 (45,7 %)	22,7 (12,7; n.e.)	10 / 32 (31,3 %)	28,4 (22,1; n.e.)	0,51 [0,22; 1,15]	0,0974	
Baseline ECOG Status	0	34 / 117 (29,1 %)	27,8 (22,7; n.e.)	27 / 110 (24,5 %)	29,9 (27,1; n.e.)	0,64 [0,38; 1,07]	0,0849	0,4108
	1+	31 / 74 (41,9 %)	21,9 (14,5; 28,0)	23 / 81 (28,4 %)	N.E. (22,9; n.e.)	0,53 [0,31; 0,91]	0,0189	
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapieregime gegen LABC od. mBC	0-1	38 / 131 (29,0 %)	28 (22,7; n.e.)	37 / 140 (26,4 %)	29,9 (26,8; n.e.)	0,74 [0,47; 1,16]	0,1876	0,1935
	>1	27 / 63 (42,9 %)	20,4 (26,9; n.e.)	13 / 52 (25,0 %)	N.E. (19,1; n.e.)	0,44 [0,23; 0,85]	0,0118	

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	64 / 182 (35,2 %) 1 / 12 (8,3 %)	25,9 (21,9;) n.e.	46 / 174 (26,4 %) 4 / 18 (22,2 %)	29,9 (26,8;) N.E. (16,8;)	0,61 [0,41; 0,89] 1,83 [0,20; 16,5]	0,0092 0,585	0,3152
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	62 / 178 (34,8 %) 3 / 16 (18,8 %)	25,9 (22,7; n.e.) n.e. (12,0; n.e.)	46 / 174 (26,4 %) 4 / 18 (22,2 %)	29,9 (26,81; n.e.) N.E. (16,8; n.e.)	0,62 [0,42; 0,91] 0,82 [0,18; 3,75]	0,0128 0,8008	0,8404
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	52 / 136 (38,2 %) 13 / 58 (22,4 %)	25,1 (19,0; 28,0) n.e. (20,4; n.e.)	35 / 124 (28,2 %) 15 / 68 (22,1 %)	28,4 (24,3; n.e.) 29,9 (29,8; n.e.)	0,60 [0,39; 0,92] 0,82 [0,39, 1,73]	0,0174 0,5999	0,5500
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR-	33 / 108 (30,6 %) 32 / 83 (38,6 %)	27,1 (21,9; n.e.) 23,6 (17,3; 28,0)	29 / 128 (22,7 %) 18 / 59 (30,5 %)	n.e. (28,4; n.e.) 26,8 (24,2; n.e.)	0,63 [0,38; 1,04] 0,61 [0,34; 1,09]	0,071 0,0924	0,9685

Ereignis bezieht sich hier auf den Tod.

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation 1.

4.3.1.3.6.2 <Morbidität> – RCT

4.3.1.3.6.2.1 <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> - RCT

Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreie Überleben bewertet durch IRC> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) finale konfirmatorische Analyse, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Rasse	Kaukasisch	96 / 148 (64,9 %)	5,6 (4,5; 5,8)	67 / 130 (51,5 %)	9,9 (7,1; 12,5)	0,56 [0,41; 0,76]	0,0002	0,3641
	Asiatisch	19 / 30 (63,3 %)	8,1 (4,1; 15,1)	21 / 39 (53,8 %)	8,4 (5,6, 12,3)	0,95 [0,51; 1,78]	0,8822	
	Weitere	7 / 16 (43,8 %)	5,6 (2,7;)	13 / 23 (56,5 %)	15,2 (4,3;)	0,61 [0,23; 1,63]	0,3214	
Altersgruppe	<65	96 / 149 (64,4 %)	5,4 (4,4; 5,7)	77 / 152 (50,7 %)	10,8 (8,4; 12,5)	0,52 [0,38; 0,70]	< 0,0001	0,0250
	≥65	26 / 45 (57,8 %)	7,3 (5,6; 11,0)	24 / 40 (60,0 %)	7,0 (3,9; 13,8)	1,04 [0,59; 1,82]	0,8973	
Altersgruppe	<65	96 / 149 (64,4 %)	5,4 (4,4; 5,7)	77 / 152 (50,7 %)	10,8 (8,4; 12,5)	0,52 [0,38; 0,70]	< 0,0001	0,0363
	65-74	22 / 39 (56,4 %)	7,3 (4,2; 11,1)	16 / 30 (53,3 %)	7,1 (4,0; 21,7)	0,84 [0,44; 1,62]	0,5964	
	≥75	4 / 6 (66,7 %)	8,6 (5,7; 15,6)	8 / 10 (80,0 %)	5,3 (1,4; 12,5)	2,73 [0,71; 10,5]	0,1285	
Region	USA	45 / 80 (56,3 %)	5,3 (4,2; 6,9)	42 / 71 (59,2 %)	8,5 (6,0; 11,5)	0,61 [0,40; 0,95]	0,0271	0,6962
	West-Europa	40 / 53 (75,5 %)	5,5 (4,2; 6,9)	26 / 57 (45,6 %)	9,9 (5,6; 15,3)	0,49 [0,30; 0,80]	0,0041	
	Asien	16 / 26 (61,5 %)	11,1 (4,1; 15,1)	17 / 32 (53,1 %)	9,3 (5,8; 24,2)	0,87 [0,44; 1,73]	0,6868	
	Weitere	21 / 35 (60,0 %)	5,7 (5,4; 8,2)	16 / 32 (50,0 %)	10,9 (4,7; 21,1)	0,65 [0,34; 1,27]	0,2102	
Baseline ECOG Status	0	68 / 117 (58,1 %)	5,6 (4,6; 7,1)	52 / 110 (47,3 %)	12,3 (8,4; 21,1)	0,54 [0,38; 0,78]	0,0009	0,2418
	1+	51 / 74 (68,9 %)	5,7 (4,2; 6,9)	49 / 81 (60,5 %)	7,1 (5,6; 11,0)	0,72 [0,48; 1,06]	0,0965	
Anzahl vorangegangener Chemotherapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1	82 / 131 (62,6 %)	5,7 (4,9; 6,9)	76 / 140 (54,3 %)	9,9 (7,0; 12,3)	0,68 [0,50; 0,93]	0,0169	0,1806
	>1	40 / 63 (63,5 %)	5,4 (4,2; 5,8)	25 / 52 (48,1 %)	9,9 (6,8; 15,7)	0,45 [0,27; 0,75]	0,0016	

Parameter	Subgruppenmerkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Interaktion
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 % KI)			
Vorherige system. Krebstherapie gegen LABC od. mBC	Ja	116 / 182 (63,7 %)	5,6 (4,9; 6,9)	94 / 174 (54,0 %)	9,5 (7,0; 11,5)	0,62 [0,47; 0,82]	0,0007	0,7346
	Nein[b]	6 / 12 (50,0 %)	5,8 (1,5;)	7 / 18 (38,9 %)	14,2 (8,4;)	0,43 [0,14; 1,32]	0,1318	
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja	114 / 178 (64,0 %)	5,6 (4,9; 6,6)	94 / 174 (54,0 %)	9,5 (7,0 11,5)	0,62 [0,47; 0,81]	0,0006	0,7563
	Nein[b]	8 / 16 (50,0 %)	8,2 (2,8;)	7 / 18 (38,9 %)	14,2 (8,4;)	0,41 [0,14; 1,18]	0,088	
Art der Erkrankung	Viszeral*	89 / 136 (65,4 %)	5,6 (4,6; 6,9)	67 / 124 (54,0 %)	9,9 (7,0; 12,4)	0,54 (0,39; 0,75)	0,0002	0,3083
	Nicht-viszeral	33 / 58 (56,9 %)	5,7 (4,2; 12,5)	34 / 68 (50,0 %)	11,0 (7,0; 15,7)	0,74 (0,45, 1,19)	0,2063	
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+	62 / 108 (57,4 %)	5,7 (5,1; 8,2)	68 / 128 (53,1 %)	9,3 (7,0; 11,2)	0,74 [0,52; 1,05]	0,0868	0,0280
	ER- u. PR-	59 / 83 (71,1 5)	5,4 (4,2; 5,7)	28 / 59 (47,5 %)	12,5 (9,5; 24,2)	0,39 [0,24; 0,63]	< 0,0001	

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Progression oder Tod, alle Ereignisse entsprechen der ITT Population
a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.
Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.
Datenquelle: Zusätzliche Analysen, ITT Population [79]
n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe
n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Teilpopulation 2 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation 1.

4.3.1.3.6.2.2 <Endpunkt Gesamtansprechrate> - RCT

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Gesamtansprechrate> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finale Analyse 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap RR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Rasse	Kaukasisch	32 / 118 (27,1 %)	44 / 103 (42,7 %)	1,58 [1,09; 2,28]	0,0163	0,7537	2,00 [1,14; 3,52]	15,6 % [3,1 %; 28,1 %]
	Asiatisch	9 / 25 (36,0 %)	12 / 29 (41,4 %)	1,15 [0,58; 2,27]	0,6876		1,26 [0,42; 3,78]	5,4 % [-20,6 %; 31,4 %]
	Weitere	6 / 15 (40,0 %)	11 / 21 (52,4 %)	1,31 [0,62; 2,75]	0,4762		1,65 [0,43; 6,31]	12,4 % [-20,3 %; 45,1 %]
Altersgruppe	<65	36 / 121 (29,8 %)	60 / 120 (50,0 %)	1,68 [1,21; 2,33]	0,0019	0,0324	2,36 [1,39; 4,01]	20,2 % [8,1 %; 32,3 %]
	≥65	11 / 37 (29,7 %)	7 / 33 (21,2 %)	0,71 [0,31; 1,63]	0,4216		0,64 [0,21; 1,90]	-8,5 % [-28,8 %; 11,8 %]
Altersgruppe	<65	36 / 121 (29,8 %)	60 / 120 (50,0 %)	1,68 [1,21; 2,33]	0,0019	0,0734	2,36 [1,39; 4,01]	20,2 % [8,1 %; 32,3 %]
	65-74	9 / 32 (28,1 %)	6 / 25 (24,0 %)	0,85 [0,35; 2,08]	0,7271		0,81 [0,24; 2,68]	-4,1 % [-27,0 %; 18,7 %]
	≥75	2 / 5 (40,0 %)	1 / 8 (12,5 %)	0,31 [0,04; 2,62]	0,2833		0,21 [0,01; 3,37]	-27,5 % [-76,2 %; 21,2 %]
Region	USA	18 / 65 (27,7 %)	25 / 58 (43,1 %)	1,56 [0,95; 2,55]	0,0778	0,2251	1,98 [0,93; 4,20]	15,4 % [-1,3 %; 32,2 %]
	West-Europa	11 / 47 (23,4 %)	23 / 49 (46,9 %)	2,01 [1,10; 3,64]	0,0223		2,90 [1,20; 6,97]	23,5 % [5,0 %; 42,0 %]
	Asien	7 / 21 (33,3 %)	11 / 22 (50,0 %)	1,50 [0,72; 3,13]	0,2797		2,00 [0,58; 6,87]	16,7 % [-12 %; 45,7 %]
	Weitere	11 / 25 (44,0 %)	8 / 24 (33,3 %)	0,76 [0,37; 1,55]	0,4486		0,64 [0,20; 2,03]	-11 % [-37,8 %; 16,4 %]
Baseline ECOG Status	0	28 / 89 (31,5 %)	48 / 88 (54,5 %)	1,73 [1,21; 2,49]	0,0028	0,0669	2,61 [1,42; 4,83]	23,1 % [8,9 %; 37,3 %]
	1+	18 / 66 (27,3 %)	18 / 64 (28,1 %)	1,03 [0,59; 1,80]	0,9135		1,04 [0,48; 2,25]	0,9 % [-14,5 %; 16,2 %]
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1	31 / 107 (29,0 %)	51 / 111 (45,9 %)	1,59 [1,11; 2,27]	0,0118	0,4038	2,08 [1,19; 3,65]	17,0 % [4,3 %; 29,6 %]
	>1	16 / 51 (31,4 %)	16 / 42 (38,1 %)	1,21 [0,69; 2,13]	0,4967		1,35 [0,57; 3,18]	6,7 % [-12,7 %; 26,2 %]
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja	45 / 149 (30,2 %)	58 / 138 (42,0 %)	1,39 [1,02; 1,90]	0,0385	0,2299	1,68 [1,03; 2,73]	11,8 % [0,8 %; 22,9 %]
	Nein[b]	2 / 9 (22,2 %)	9 / 15 (60,0 %)	2,70 [0,74; 9,81]	0,1313		5,25 [0,80; 34,43]	37,8 % [1,0 %; 74,6 %]

Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	44 / 146 (30,1 %) 3 / 12 (25,0 %)	58 / 138 (42,0 %) 9 / 15 (60,0 %)	1,40 [1,02; 1,91] 2,40 [0,83; 6,95]	0,0387 0,1067	0,2537	1,68 [1,03; 2,74] 4,50 [0,85; 23,80]	11,9 % [0,8 %; 23,0 %] 35,0 % [0,1 %; 69,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	37 / 124 (29,8 %) 10 / 34 (29,4 %)	52 / 111 (72,5 %) 15 / 42 (35,7 %)	1,57 [1,12; 2,19] 1,21 [0,63; 2,35]	0,0083 0,5643	0,4375	2,07 [1,21; 3,54] 1,33 [0,51; 3,52]	17,0 % [4,7 %; 29,3 %] 6,3 % [-14,8 %; 27,4 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ ER- u. PR-	23 / 81 (28,4 %) 21 / 74 (28,4 %)	43 / 100 (43,0 %) 22 / 48 (45,8 %)	1,51 [1,00; 2,29] 1,62 [1,00; 2,60]	0,0489 0,0479	0,8178	1,90 [1,02; 3,55] 2,14 [1,00; 4,57]	14,6 % [0,8 %; 28,4 %] 17,5 % [0,0 %; 34,9 %]

n = Ereignis bezieht sich hier auf die Anzahl *Responder*, die durch IRC bewertet wurden, basierend auf RECIST. N = bezieht sich auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.6.3 <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> – RCT

4.3.1.3.6.3.1 <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> - RCT

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
Rasse	Kaukasisch Asiatisch Weitere	70 / 123 (56,9 %) 15 / 29 (51,7 %) 9 / 15 (60,0 %)	4,3 (2,8; 7,3) 8,5 (1,5; 24,2) 3,5 (1,5;)	66 / 115 (57,4 %) 16 / 37 (43,2 %) 10 / 21 (47,6 %)	6,9 (4,2; 9,8) 17,9 (3,8; 22,3) 10,3 (1,6;)	0,84 [0,60; 1,18] 0,77 [0,38; 1,60] 0,57 [0,23; 1,43]	0,3165 0,4841 0,2245	0,5857
Altersgruppe	<65 ≥65	67 / 127 (52,8 %) 27 / 40 (67,5 %)	5,8 (3,1; 9,8) 2,9 (1,5; 4,6)	73 / 141 (51,8 %) 19 / 32 (59,4 %)	8,9 (5,8; 14,8) 4,5 (2,8; 14,1)	0,79 [0,56; 1,10] 0,73 [0,41; 1,32]	0,1651 0,3006	0,8096
Altersgruppe	<65 65-74 ≥75	67 / 127 (52,8 %) 22 / 35 (62,9 %) 5 /5 (100,0 %)	5,8 (3,1; 9,8) 3,1 (1,6; 6,0) 1,4 (0,7; 2,9)	73 / 141 (51,8 %) 14 / 25 (56,0 %) 5 / 7 (71,4 %)	8,9 (5,8; 14,8) 6,0 (3,5; 16,6) 1,9 (1,4;)	0,79 [0,56; 1,10] 0,71 [0,36; 1,38] 0,50 [0,14; 1,77]	0,1651 0,3117 0,2767	0,6180
Region	USA West-Europa Asien Weitere	44 / 67 (65,7 %) 17 / 41 (41,5 %) 13 / 26 (50,0 %) 20 / 33 (60,6 %)	2,8 (1,7; 4,3) 9,8 (4,3;) 8,5 (1,5; 24,2) 3,5 (1,6;)	34 / 66 (51,5 %) 29 / 47 (61,7 %) 14 / 32 (43,8 %) 15 / 28 (53,6 %)	9,8 (5,8; 14,1) 4,2 (1,6; 10,7) 17,9 (3,0; 22,3) 6,9 (2,8;)	0,49 [0,31; 0,77] 1,70 [0,93; 3,11] 0,83 [0,38; 1,81] 0,76 [0,39; 1,48]	0,0019 0,087 0,6491 0,4043	0,0168
Baseline ECOG Status	0 1+	70 / 106 (66,0 %) 23 / 60 (38,3 %)	3,1 (2,4; 4,6) 24,2 (4,2; 24,2)	54 / 98 (55,1 %) 38 / 74 (51,4 %)	8,9 (4,5; 12,6) 8,3 (4,3; 17,9)	0,63 [0,44; 0,90] 1,20 [0,71; 2,02]	0,0096 0,4892	0,0483
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od.	0-1 >1	68 / 116 (58,6 %) 26 / 51 (51,0 %)	3,7 (2,8; 7,3) 5,6 (1,9;)	67 / 128 (52,3 %) 25 / 45 (55,6 %)	8,3 (5,6; 12,6) 12,6 (2,8; 16,6)	0,71 [0,51; 1,00] 0,87 [0,50; 1,53]	0,0491 0,6303	0,5383

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin		Trastuzumab Emtansin		T-DM1 vs. Lap+Cap Hazard Ratio [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion
		Patienten mit Ereignis: n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten (95 %KI)			
mBC								
Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	89 / 159 (56,0 %) 5 / 8 (62,5 %)	4,2 (2,8; 7,3) 6,7 (1,4; 8,3)	82 / 158 (51,9 %) 10 / 15 (66,7 %)	8,4 (5,8; 14,8) 7,6 (1,5; 12,6)	0,75 [0,55; 1,01] 0,86 [0,29; 2,57]	0,058 0,79	0,6774
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	88 / 156 (56,4 %) 6 / 11 (54,5 %)	4,2 (2,8; 7,3) 6,7 (1,4; 8,3)	82 / 158 (51,9 %) 10 / 15 (66,7 %)	8,4 (5,8; 14,8) 7,6 (1,5; 12,6)	0,74 [0,55; 1,01] 0,90 [0,32; 2,53]	0,0521 0,849	0,5151
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	59 / 117 (50,4 %) 35 / 50 (70 %)	6,7 (3,1;) 2,8 (1,7; 4,3)	55 / 111 (49,5 %) 37 / 62 (59,7 %)	8,9 (5,8; 16,6) 6,9 (3,1; 14,8)	0,82 [0,57; 1,19] 0,61 [0,38; 0,98]	0,2987 0,0395	0,3583
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ PR- u. ER-	52 / 93 (55,9 %) 39 / 71 (54,9 %)	4,3 (2,9; 8,5) 3,7 (2,8;)	59 / 115 (51,3 %) 30 / 54 (55,6 %)	8,3 (5,3; 22,3) 10,3 (4,5; 14,1)	0,78 [0,54; 1,14] 0,76 [0,47; 1,23]	0,2003 0,2585	0,9843

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer Symptomprogression definiert als eine Verminderung um mindestens 5 Punkte im TOI-PFB Score.

a: p-Wert wurde unstratifiziert mittels Log-rank Test bestimmt. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression in der Teilpopulation 2 entsprechen weitestgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.6.3.2 <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> - RCT

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt Januar 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 % KI]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR [95 % KI]
Rasse	Kaukasisch	51 / 123 (41,5 %)	60 / 115 (52,2 %)	1,26 [0,96; 1,65]	0,0994	0,3538	1,54 [0,92; 2,57]	10,7 % [-1,9 %; 23,3 %]
	Asiatisch	17 / 29 (58,6 %)	22 / 37 (59,5 %)	1,01 [0,68; 1,52]	0,9452		1,04 [0,39; 2,78]	0,8 % [-23,1 %; 24,7 %]
	Weitere	7 / 15 (46,7 %)	16 / 21 (76,2 %)	1,63 [0,90; 2,95]	0,1043		3,66 [0,88; 15,24]	29,5 % [-1,6 %; 60,7 %]
Altersgruppe	<65	60 / 127 (47,2 %)	80 / 141 (56,7 %)	1,20 [0,95; 1,52]	0,1244	0,4814	1,46 [0,90; 2,37]	9,5 % [-2,4 %: 21,4 %]
	≥65	15 / 40 (37,5 %)	18 / 32 (56,3 %)	1,50 [0,91; 2,49]	0,1144		2,14 [0,83; 5,53]	18,8 % [-4,1 %; 41,6 %]
Altersgruppe	<65	60 / 127 (47,2 %)	80 / 141 (56,7 %)	1,20 [0,95; 1,52]	0,1244	0,6818	1,46 [0,90; 2,37]	9,5 % [-2,4 %; 21,4 %]
	65-74	14 / 35 (40,0 %)	15 / 25 (60,0 %)	1,50 [0,90; 2,52]	0,1241		2,25 [0,79; 6,42]	20,0 % [-5,1 %; 45,1 %]
	≥75	1 / 5 (20,0 %)	3 / 7 (42,9 %)	2,14 [0,31; 15,07]	0,4438		3,00 [0,21; 42,62]	22,9 % [-27,9 %; 73,6 %]
Region	USA	29 / 67 (43,3 %)	42 / 66 (63,6 %)	1,47 [1,06; 2,04]	0,0218	0,2816	2,29 [1,14; 4,60]	20,4 % [3,8 %; 36,9 %]
	West-Europa	15 / 41 (36,6 %)	25 / 47 (53,2 %)	1,45 [0,90; 2,36]	0,1297		1,97 [0,84; 4,63]	16,6 % [-3,9 %; 37,1 %]
	Asien	16 / 26 (61,5 %)	20 / 32 (62,5 %)	1,02 [0,68; 1,52]	0,9403		1,04 [0,36; 3,03]	1,0 % [-24,2 %; 26,1 %]
	Weitere	15 / 33 (45,5 %)	11 / 28 (39,3 %)	0,86 [0,48; 1,56]	0,6298		0,78 [0,28; 2,16]	-6,2 % [-31,0 %; 18,6 %]
Baseline ECOG Status	0	38 / 106 (35,8 %)	52 / 98 (53,1 %)	1,48 [1,08; 2,03]	0,0148	0,1351	2,02 [1,15; 3,55]	17,2 % [3,8 %; 30,7 %]
	1+	37 / 60 (61,7 %)	46 / 74 (62,2 %)	1,01 [0,77; 1,32]	0,9532		1,02 [0,51; 2,06]	0,5 % [-16,0 %; 17,0 %]
Anzahl vorange-gangener Chemo-therapie-regime gegen LABC od. mBC	0-1	50 / 116 (43,1 %)	72 / 128 (56,3 %)	1,31 [1,01; 1,69]	0,0439	0,7175	1,70 [1,02; 2,82]	13,1 % [0,7 %; 25,6 %]
	>1	25 / 51 (49,0 %)	26 / 45 (57,8 %)	1,18 [0,81; 1,72]	0,3904		1,42 [0,64; 3,19]	8,8 % [-11,2 %; 28,7 %]

Vorherige system. Krebs-therapie gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	72 / 159 (45,3 %) 3 / 8 (37,5 %)	90 / 158 (57,0 %) 8 / 15 (53,3 %)	1,26 [1,01; 1,56] 1,42 [0,52; 3,91]	0,0392 0,4952	0,8494	1,60 [1,03; 2,49] 1,91 [0,33; 11,01]	11,7 % [0,7 %; 22,6 %] 15,8 % [-26,2 %; 57,8 %]
Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC od. mBC	Ja Nein[b]	70 / 156 (44,9 %) 5 / 11 (45,5 %)	90 / 158 (57,0 %) 8 / 15 (53,3 %)	1,27 [1,02; 1,58] 1,17 [0,53; 2,62]	0,034 0,696	0,8373	1,63 [1,04; 2,54] 1,37 [0,29; 6,54]	12,1 % [1,1 %; 23,1 %] 7,9 % [-30,9 %; 46,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral* Nicht-viszeral	53 / 117 (45,3 %) 22 / 50 (44,0 %)	63 / 111 (56,8 %) 35 / 62 (56,5 %)	1,25 [0,97; 1,62] 1,28 [0,88; 1,88]	0,0854 0,2005	0,9315	1,59 [0,94; 2,67] 1,65 [0,78; 3,5]	11,5 % [-1,4 %; 24,4 %] 12,5 % [-6,0 %; 30,9 %]
PR und ER Status	PR+ u./od. ER+ PR- u. ER-	43 / 93 (46,2 %) 32 / 71 (45,1 %)	67 / 115 (58,3 %) 29 / 54 (53,7 %)	1,26 [0,96; 1,65] 1,19 [0,83; 1,70]	0,0912 0,3356	0,7635	1,62 [0,94; 2,82] 1,41 [0,70; 2,88]	12,0 % [-1,5 %; 25,6 %] 8,6 % [-9,0 %; 26,3 %]

Ereignis bezieht sich hier auf das Auftreten einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome definiert als eine Erhöhung um 5 Punkte des TOI-PFB Score.

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

b: Patienten haben die vorherige Therapie in einem früheren Stadium als LABC od. mBC erhalten.

Datenquelle: Zusätzliche Analysen, reduzierte ITT Population [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Patienten mit fehlenden Angaben zum jeweiligen Subgruppenmerkmal wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur weibliche Patienten befragt (und ausgewertet).

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Verbesserung der Symptome in der Teilpopulation 2 zeigen keinen geringeren Effekt für T-DM1 vs. Lap+Cap.

4.3.1.3.6.4 <Sicherheit> - RCT

4.3.1.3.6.4.1 <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	144 / 146 (98,6 %)	148 / 150 (98,7 %)	1,00 [0,97; 1,03] 1,00 [0,97; 1,03] #	0,9783	0,1266	1,03 [0,14; 7,40]	0,0 % [-2,6 %; 2,7 %]
	≥ 65	45 / 45 (100,0 %)	38 / 40 (95,0 %)	0,95 [0,89; 1,02]	0,1573		ne	-5,0 % [-11,8 %; 1,8 %]
Alters-gruppe	< 65	144 / 146 (98,6 %)	148 / 150 (98,7 %)	1,00 [0,97; 1,03] 1,00 [0,97; 1,03] #	0,9783	0,2772	1,03[0,14; 7,40]	0,0 % [-2,6 %; 2,7 %]
	65-74	39 / 39 (100,0 %)	28 / 30 (93,3 %)	0,93 [0,85; 1,03]	0,1574		na.	-6,7 % [-15,6 %; 2,3 %]
	≥ 75	6 / 6 (100,0 %)	10 / 10 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	ne		ne	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	144 / 145 (99,3 %)	124 / 128 (96,9 %)	0,98 [0,94; 1,01]	0,1517	0,1996	0,22 [0,02; 1,95]	-2,4 % [-5,7 %; 0,9 %]
	Asiatisch	29 / 30 (96,7 %)	39 / 39 (100,0 %)	1,03 [0,97; 1,11] 0,97 [0,90; 1,03] #	0,3173		n.e.	3,3 % [-3,1 %; 9,8 %]
	Weitere	16 / 16 (100,0 %)	23 / 23 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	77 / 77 (100,0 %)	70 / 70 (100,0 %)	1,00 [1,00; 1,00]	n.e.	0,3148	n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	West-Europa	53 / 53 (100,0 %)	56 / 57 (98,2 %)	0,98 [0,95; 1,02]	0,3173		n.e.	-1,8 % [-5,2 %; 1,7 %]
	Asien	25 / 26 (96,2 %)	32 / 32 (100,0 %)	1,04 [0,96; 1,12] 0,96 [0,89; 1,04] #	0,3173		n.e.	3,8 % [-3,5 %; 11,2 %]
	Weitere	34 / 35 (97,1 %)	28 / 31 (90,3 %)	0,93 [0,82; 1,06]	0,2668		0,28 [0,03; 2,79]	-6,8 % [-18,6 %; 5,0 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	132 / 134 (98,5 %)	120 / 122 (98,4 %)	1,00 [0,97; 1,03]	0,9248	0,1833	0,91 [0,13; 6,56]	-0,1 % [-3,2 %; 2,9 %]
	Nicht-viszeral	57 / 57 (100 %)	66 / 68 (97,1 %)	0,97 [0,93; 1,01]	0,1573		n.e.	-2,9 % [-7,0 %; 1,1 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79] p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Teilpopulation 2 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation 1.

Tabelle 4-161: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	2.654 / 101,91	2.604,2 [2.506,1; 2.705,2]	2.678 / 137,27	1.950,9 [1.877,7; 2.026,3]
	≥ 65	850 / 31,42	2.705,3 [2.526,5; 2.893,5]	559 / 23,92	2.337,4 [2.147,7; 2.539,5]
Altersgruppe	< 65	2.654 / 101,91	2.604,2 [2.506,1; 2.705,2]	2.678 / 137,27	1.950,9 [1.877,7; 2.026,3]
	65-74	665 / 26,22	2.536,5 [2.347,3; 2.736,8]	385 / 19,01	2.025,4 [1.828,1; 2.238,1]
	≥ 75	185 / 5,20	3.556,4 [3.062,4; 4.107,4]	174 / 4,91	3.546,5 [3.039,1; 4.114,4]
Rasse	Kaukasisch	2.553 / 97,22	2.626,0 [2.525,1; 2.729,9]	2.052 / 107,86	1.902,4 [1.821,0; 1.986,5]
	Asiatisch	589 / 28,18	2.090,5 [1.925,1; 2.266,3]	680 / 30,89	2.201,7 [2.039,3; 2.373,6]
	Weitere	362 / 7,93	4.562,5 [4.104,5; 5.057,5]	505 / 22,43	2.251,1 [2.059,0; 2.456,2]
Region	USA	1.488 / 44,91	3.313,4 [3.147,1; 3.486,1]	1.314 / 55,75	2.357,2 [2.231,4; 2.488,1]
	West-Europa	833 / 36,28	2.296,3 [2.142,9; 2.457,6]	881 / 49,40	1.783,5 [1.667,7; 1.905,3]
	Asien	525 / 25,07	2.094,6 [1.919,2; 2.281,6]	599 / 28,09	2.132,2 [1.964,8; 2.310,0]
	Weitere	658 / 27,08	2.429,8 [2.247,7; 2.622,8]	443 / 27,95	1.585,1 [1.440,9; 1.739,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	2.376 / 84,12	2.824,6 [2.712,2; 2.940,5]	2.185 / 102,51	2.131,4 [2.043,0; 2.222,7]
	Nicht-viszeral	1.128 / 49,21	2.292,1 [2.160,3; 2.429,8]	1.052 / 58,67	1.793,1 [1.686,4; 1.904,8]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.6.4.2 <Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis (SUE)> - RCT

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für<Endpunkt Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] [#]	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	23 / 146 (15,8 %)	23 / 150 (15,3 %)	0,97 [0,57; 1,66]	0,9206	0,1455	0,97 [0,52; 1,82]	-0,4 % [-8,7 %; 7,8 %]
	≥ 65	14 / 45 (31,1 %)	6 / 40 (15,0 %)	0,48 [0,21; 1,14]	0,095		0,39 [0,13; 1,14]	-16,1 % [-33,6 %; 1,4 %]
Alters-gruppe	< 65	23 / 146 (15,8 %)	23 / 150 (15,3 %)	0,97 [0,57; 1,66]	0,9206		0,97 [0,52; 1,82]	-0,4 % [-8,7 %; 7,8 %]
	65-74	13 / 39 (33,3 %)	5 / 30 (16,7 %)	0,5 [0,20; 1,25]	0,1376	0,4014	0,40 [0,12; 1,29]	-16,7 % [-36,6 %; 3,3 %]
	≥ 75	1 / 6 (16,7 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,6 [0,045; 7,92]	0,698		0,56 [0,03; 10,93]	-6,7 % [-41,8 %; 28,5 %]
Rasse	Kaukasisch	30 / 145 (20,7 %)	17 / 128 (13,3 %)	0,64 [0,37; 1,11]	0,1112		0,59 [0,31; 1,12]	-7,4 % [-16,2 %; 1,4 %]
	Asiatisch	6 / 30 (20,0 %)	8 / 39 (20,5 %)	1,03 [0,40; 2,64]	0,9581		1,03 [0,32; 3,38]	0,5 % [-18,6 %; 19,6 %]
				0,98 [0,38; 2,51] [#]		0,2640		
	Weitere	1 / 16 (6,3 %)	4 / 23 (17,4 %)	2,78 [0,34; 22,64]	0,3387		3,16 [0,32; 31,29]	11,1 % [-8,4 %; 30,7 %]
				0,36 [0,04; 2,92] [#]				
Region	USA	19 / 77 (24,7 %)	9 / 70 (12,9 %)	0,52 [0,25; 1,08]	0,0776		0,45 [0,19; 1,08]	-11,8 % [-24,2 %; 0,6 %]
	West-Europa	8 / 53 (15,1 %)	10 / 57 (17,5 %)	1,16 [0,50; 2,72]	0,7291		1,20 [0,43; 3,30]	2,4 % [-11,3 %; 16,2 %]
				0,86 [0,37; 2,02] [#]		0,4750		
	Asien	6 / 26 (23,1 %)	6 / 32 (18,8 %)	0,81 [0,30; 2,22]	0,6859		0,77 [0,22; 2,75]	-4,3 % [-25,4 %; 16,8 %]
	Weitere	4 / 35 (11,4 %)	4 / 31 (12,9 %)	1,13 [0,31; 4,14]	0,8547		1,15 [0,26; 5,04]	1,5 % [-14,3 %; 17,3 %]
				0,89 [0,24; 3,25] [#]				
Art der Erkrankung	Viszeral*	25 / 134 (18,7 %)	23 / 122 (18,9 %)	1,01 [0,61; 1,68]	0,968		1,01 [0,54; 1,90]	0,2 % [-9,4 %; 9,8 %]
				0,99 [0,59; 1,65] [#]		0,0949		
	Nicht-	12 / 57 (21,1 %)	6 / 68 (8,8 %)	0,42 [0,17; 1,05]	0,0624		0,36 [0,13; 1,04]	-12,2 % [-24,8 %; 0,3 %]

Parameter	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
	viszeral							

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar jenes mit dem höchstem NCI- CTCAE Grad.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation und in Teilpopulation 1.

Tabelle 4-163: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	32 / 101,91	31,4 [21,5; 44,3]	30 / 137,27	21,9 [14,8; 31,2]
	≥ 65	21 / 31,42	66,8 [41,4; 102,2]	8 / 23,92	33,5 [14,4; 65,9]
Altersgruppe	< 65	32 / 101,91	31,4 [21,5; 44,3]	30 / 137,27	21,9 [14,8; 31,2]
	65-74	20 / 26,22	76,3 [46,6; 117,8]	7 / 19,01	36,8 [14,8; 75,9]
	≥ 75	1 / 5,20	19,2 [0,5; 107,1]	1 / 4,91	20,4 [0,5; 113,6]
Rasse	Kaukasisch	45 / 97,22	46,3 [33,8; 61,9]	21 / 107,86	19,5 [12,1; 29,8]
	Asiatisch	7 / 28,18	24,8 [10,0; 51,2]	12 / 30,89	38,9 [20,1; 67,9]
	Weitere	1 / 7,93	12,6 [0,3; 70,2]	5 / 22,43	22,3 [7,2; 52,0]
Region	USA	29 / 44,91	64,6 [43,3; 92,7]	11 / 55,75	19,7 [9,9; 35,3]
	West-Europa	12 / 36,28	33,1 [17,1; 57,8]	13 / 49,40	26,3 [14,0; 45,0]
	Asien	7 / 25,07	27,9 [11,2; 57,5]	8 / 28,09	28,5 [12,3; 56,1]
	Weitere	5 / 27,08	18,5 [6,0; 43,1]	6 / 27,95	21,5 [7,9; 46,7]
Art der Erkrankung	Viszeral*	35 / 84,12	41,6 [29,0; 57,9]	31 / 102,51	30,2 [20,6; 42,9]
	Nicht-viszeral	18 / 49,21	36,6 [21,7; 57,8]	7 / 58,67	11,9 [4,8; 24,6]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

4.3.1.3.6.4.3 <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)> - RCT

Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 – **Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“**

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Alters-gruppe	< 65	13 / 146 (8,9 %)	9 / 150 (6,0 %)	0,67 [0,30; 1,53]	0,3447	0,3955	0,65 [0,27; 1,58]	-2,9 % [-8,9 %; 3,1 %]
	≥ 65	13 / 45 (28,9 %)	5 / 40 (12,5 %)	0,43 [0,17; 1,11]	0,0805		0,35 [0,11; 1,10]	-16,4 % [-33,1 %; 0,4 %]
Alters-gruppe	< 65	13 / 146 (8,9 %)	9 / 150 (13,3 %)	0,67 [0,30; 1,53]	0,3447	0,6508	0,65 [0,27; 1,58]	-2,9 % [-8,9 %; 3,1 %]
	65-74	11 / 39 (28,2 %)	4 / 30 (13,3 %)	0,47 [0,17; 1,34]	0,1582		0,39 [0,11; 1,38]	-14,9 % [-33,5 %; 3,8 %]
	≥ 75	2 / 6 (33,3 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,30 [0,03; 2,645]	0,2783		0,22 [0,02; 3,22]	-23,3 % [-65,4 %; 18,7 %]
Rasse	Kaukasisch	21 / 145 (14,5 %)	9 / 128 (7,0 %)	0,49 [0,23; 1,02]	0,0569	0,8318	0,45 [0,20; 1,01]	-7,5 % [-14,7 %; -0,2 %]
	Asiatisch	3 / 30 (10,0 %)	3 / 39 (7,7 %)	0,77 [0,17; 3,545]	0,7364		0,75 [0,14; 4,01]	-2,3 % [-15,9 %; 11,3 %]
	Weitere	2 / 16 (12,5 %)	2 / 23 (8,7 %)	0,70 [0,11; 4,44]	0,7011		0,67 [0,08; 5,30]	-3,8 % [-23,7 %; 16,1 %]
Region	USA	13 / 77 (16,9 %)	6 / 70 (8,6 %)	0,51 [0,20; 1,26]	0,145	0,7753	0,46 [0,17; 1,29]	-8,3 % [-18,9 %; 2,3 %]
	West-Europa	8 / 53 (15,1 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,47 [0,15; 1,45]	0,1881		0,43 [0,12; 1,50]	-8,1 % [-19,8 %; 3,6 %]
	Asien	2 / 26 (7,7 %)	3 / 32 (9,4 %)	1,22 [0,22; 6,76] 0,82 [0,15; 4,55] #	0,8209		1,24 [0,19; 8,05]	1,7 % [-12,7 %; 16,1 %]
	Weitere	3 / 35 (8,6 %)	1 / 31 (3,2 %)	0,38 [0,04; 3,43]	0,3863		0,36[0,04; 3,61]	-5,3 % [-16,5 %; 5,8 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	19 / 134 (14,2 %)	8 / 122 (6,6 %)	0,46 [0,21; 1,02]	0,0553	0,5077	0,43 [0,18; 1,01]	-7,6 % [-15,0 %; -0,3 %]
	Nicht-viszeral	7 / 57 (12,3 %)	6 / 68 (8,8 %)	0,72 [0,26; 2,02]	0,5301		0,69 [0,22; 2,19]	-3,5 % [-14,3 %; 7,4 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Als Behandlungsabbruch zählt, wenn sowohl Lapatinib und Capecitabin abgebrochen als auch wenn Lapatinib oder Capecitabin allein abgebrochen wurden.								
#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-165: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die Behandlungsabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	17 / 101,91	16,7 [9,7; 26,7]	8 / 137,27	5,8 [2,5; 11,5]
	≥ 65	14 / 31,42	44,6 [24,4; 74,8]	5 / 23,92	20,9 [6,8; 48,8]
Altersgruppe	< 65	17 / 101,91	16,7 [9,7; 26,7]	8 / 137,27	5,8 [2,5; 11,5]
	65-74	12 / 26,22	45,8 [23,7; 80,0]	4 / 19,01	21,0 [5,7; 53,9]
	≥ 75	2 / 5,20	38,5 [4,7; 138,9]	1 / 4,91	20,4 [0,5; 113,6]
Rasse	Kaukasisch	25 / 97,22	25,7 [16,6; 38,0]	9 / 107,86	8,3 [3,8; 15,8]
	Asiatisch	3 / 28,18	10,7 [2,2; 31,1]	2 / 30,89	6,5 [0,8; 23,4]
	Weitere	3 / 7,93	37,8 [7,8; 110,5]	2 / 22,43	8,9 [1,1; 32,2]
Region	USA	16 / 44,91	35,6 [20,4; 57,9]	6 / 55,75	10,8 [4,0; 23,4]
	West-Europa	9 / 36,28	24,8 [11,3; 47,1]	4 / 49,40	8,1 [2,2; 20,7]
	Asien	2 / 25,07	8,0 [1,0; 28,8]	2 / 28,09	7,1 [0,9; 25,7]
	Weitere	4 / 27,08	14,8 [4,0; 37,8]	1 / 27,95	3,6 [0,1; 19,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	22 / 84,12	26,2 [16,4; 39,6]	7 / 102,51	6,8 [2,8; 14,1]
	Nicht-viszeral	9 / 49,21	18,3 [8,4; 34,7]	6 / 58,67	10,2 [3,8; 22,3]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.6.4.4 <Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3> - RCT

Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE ≥Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	85 / 146 (58,2 %)	73 / 150 (48,7 %)	0,84 [0,68; 1,04]	0,1011	0,0435	0,68 [0,43; 1,08]	-9,6 % [-20,9 %; 1,8 %]
	≥ 65	34 / 45 (75,6 %)	17 / 40 (42,5 %)	0,56 [0,38; 0,84]	0,0045		0,24 [0,10; 0,60]	-33,1 % [-52,9 %; -13,2 %]
Alters-gruppe	< 65	85 / 146 (58,2 %)	73 / 150 (48,7 %)	0,84 [0,675; 1,04]	0,1011	0,1643	0,68 [0,43; 1,08]	-9,6 % [-20,9 %; 1,8 %]
	65-74	30 / 39 (76,9 %)	14 / 30 (46,7 %)	0,61 [0,40; 0,92]	0,0195		0,26 [0,09; 0,74]	-30,3 % [-52,5 %; -8,0 %]
	≥ 75	4 / 6 (66,7 %)	3 / 10 (30,0 %)	0,45 [0,15; 1,36]	0,1559		0,21 [0,02; 1,88]	-36,7 % [-83,9 %; 10,6 %]
Rasse	Kaukasisch	90 / 145 (62,1 %)	51 / 128 (39,8 %)	0,64 [0,50; 0,82]	0,0005	0,1653	0,41 [0,25; 0,66]	-22,2 % [-33,8 %; -10,6 %]
	Asiatisch	19 / 30 (63,3 %)	25 / 39 (64,1 %)	1,01 [0,71; 1,45] 0,99 [0,69; 1,42] #	0,9475		1,03 [0,38; 2,78]	0,8 % [-22,1 %; 23,7 %]
	Weitere	10 / 16 (62,5 %)	14 / 23 (60,9 %)	0,97 [0,59; 1,61]	0,9177		0,93 [0,25; 3,47]	-1,6 % [-32,6 %; 29,4 %]
Region	USA	52 / 77 (67,5 %)	34 / 70 (48,6 %)	0,72 [0,54; 0,96]	0,0242	0,5159	0,45 [0,23; 0,87]	-19,0 % [-34,7 %; -3,3 %]
	West-Europa	29 / 53 (54,7 %)	19 / 57 (33,3 %)	0,61 [0,39; 0,95]	0,0277		0,41 [0,19; 0,90]	-21,4 % [-39,5 %; -3,2 %]
	Asien	17 / 26 (65, 4 %)	21 / 32 (65, 6 %)	1,00 [0,69; 1,46] 1,00 [0,68; 1,45] #	0,9847		1,01 [0,34; 3,00]	0,2 % [-24,4 %; 24,8 %]
	Weitere	21 / 35 (60,0 %)	16 / 31 (51,6 %)	0,86 [0,56; 1,33]	0,4976		0,71 [0,27; 1,89]	-8,4 % [-32,3 %; 15,5 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	80 / 134 (59,7 %)	53 / 122 (43,4 %)	0,73 [0,57; 0,93]	0,0112	0,8935	0,52 [0,32; 0,85]	-16,3 % [-28,4 %; -4,2 %]
	Nicht-viszeral	39 / 57 (68,4 %)	37 / 68 (54,4 %)	0,80 [0,60; 1,05]	0,1089		0,55 [0,26; 1,15]	-14,0 % [-30,9 %; 2,9 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe

Parameter	Subgruppen -merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. UE Einteilung erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Vers. 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde jenes mit dem höchsten Schweregrad gezählt. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE ≥ Grad 3 in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3 in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-167: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse ≥ Grad 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	205 / 101,91	201,2 [174,6; 230,7]	142 / 137,27	103,5 [87,1; 121,9]
	≥ 65	82 / 31,42	261,0 [207,6; 324,0]	44 / 23,92	184,0 [133,7; 247,0]
Altersgruppe	< 65	205 / 101,91	201,2 [174,6; 230,7]	142 / 137,27	103,5 [87,1; 121,9]
	65-74	67 / 26,22	255,6 [198,1; 324,5]	38 / 19,01	199,9 [141,5; 274,4]
	≥ 75	15 / 5,20	288,4 [161,4; 475,6]	6 / 4,91	122,3 [44,9; 266,2]
Rasse	Kaukasisch	227 / 97,22	233,5 [204,1; 265,9]	90 / 107,86	83,4 [67,1; 102,6]
	Asiatisch	35 / 28,18	124,2 [86,5; 172,8]	67 / 30,89	216,9 [168,1; 275,5]
	Weitere	25 / 7,93	315,1 [203,9; 465,1]	29 / 22,43	129,3 [86,6; 185,7]
Region	USA	143 / 44,91	318,4 [268,4; 375,1]	70 / 55,75	125,6 [97,9; 158,7]
	West-Europa	57 / 36,28	157,1 [119,0; 203,6]	33 / 49,40	66,8 [46,0; 93,8]
	Asien	30 / 25,07	119,7 [80,8; 170,9]	52 / 28,09	185,1 [138,2; 242,7]
	Weitere	57 / 27,08	210,5 [159,4; 272,7]	31 / 27,95	110,9 [75,4; 157,4]
Art der Erkrankung	Viszeral*	206 / 84,12	244,9 [212,6; 280,7]	108 / 102,51	105,4 [86,4; 127,2]
	Nicht-viszeral	81 / 49,21	164,6 [130,7; 204,6]	78 / 58,67	133,0 [105,1; 165,9]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.6.4.5 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> - RCT

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 3> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	73 / 146 (50,0 %)	67 / 150 (44,7 %)	0,89 [0,70; 1,14]	0,3588	0,0015	0,81 [0,51; 1,28]	-5,3 % [-16,7 %; 6,0 %]
	≥ 65	33 / 45 (73,3 %)	12 / 40 (30,0 %)	0,41 [0,25; 0,68]	0,0005		0,16 [0,06; 0,40]	-43,3 % [-62,5 %; -24,1 %]
Alters-gruppe	< 65	73 / 146 (50,0 %)	67 / 150 (44,7 %)	0,89 [0,70; 1,14]	0,3588	0,0075	0,81 [0,51; 1,28]	-5,3 % [-16,7 %; 6,0 %]
	65-74	29 / 39 (74,4 %)	9 / 30 (30,0 %)	0,40 [0,23; 0,72]	0,002		0,15 [0,05; 0,43]	-44,4 % [-65,7 %; -23,0 %]
	≥ 75	4 / 6 (66,7 %)	3 / 10 (30,0 %)	0,45 [0,15; 1,36]	0,1559		0,21 [0,02; 1,88]	-36,7 % [-83,9 %; 10,6 %]
Rasse	Kaukasisch	79 / 145 (54,5 %)	47 / 128 (36,7 %)	0,67 [0,51; 0,88]	0,0044	0,6347	0,49 [0,30; 0,79]	-17,8 % [-29,4 %; -6,1 %]
	Asiatisch	18 / 30 (60,0 %)	21 / 39 (53,8 %)	0,90 [0,59; 1,36]	0,6068		0,78 [0,30; 2,04]	-6,2 % [-29,7 %; 17,3 %]
	Weitere	9 / 16 (56,3 %)	11 / 23 (47,8 %)	0,85 [0,46; 1,56]	0,6006		0,71 [0,20; 2,57]	-8,4 % [-40,2 %; 23,3 %]
Region	USA	42 / 77 (54,5 %)	29 / 70 (41,4 %)	0,76 [0,54; 1,07]	0,1183	0,7944	0,59 [0,31; 1,13]	-13,1 % [-29,1 %; 2,9 %]
	West-Europa	28 / 53 (52,8 %)	18 / 57 (31,6 %)	0,60 [0,38; 0,95]	0,028		0,41 [0,19; 0,90]	-21,3 % [-39,3 %; -3,2 %]
	Asien	16 / 26 (61,5 %)	17 / 32 (53,1 %)	0,86 [0,55; 1,35]	0,5176		0,71 [0,25; 2,03]	-8,4 % [-33,9 %; 17,1 %]
	Weitere	20 / 35 (57,1 %)	15 / 31 (48,4 %)	0,85 [0,53; 1,35]	0,4815		0,70 [0,27; 1,86]	-8,8 % [-32,8 %; 15,3 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	71 / 134 (53,0 %)	46 / 122 (37,7 %)	0,71 [0,54; 0,94]	0,0166	0,8248	0,54 [0,33; 0,89]	-15,3 % [-27,3 %; -3,2 %]
	Nicht-viszeral	35 / 57 (61,4 %)	33 / 68 (48,5 %)	0,79 [0,57; 1,09]	0,1493		0,59 [0,29; 1,21]	-12,9 % [-30,2 %; 4,5 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt.

Tabelle 4-169: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**) für die unerwünschten Ereignisse des Grades 3 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	183 / 101,91	179,6 [154,5; 207,6]	129 / 137,27	94,0 [78,5; 111,7]
	≥ 65	81 / 31,42	257,8 [204,7; 320,4]	37 / 23,92	154,7 [108,9; 213,3]
Altersgruppe	< 65	183 / 101,91	179,6 [154,5; 207,6]	129 / 137,27	94,0 [78,5; 111,7]
	65-74	66 / 26,22	251,7 [194,7; 320,3]	31 / 19,01	163,1 [110,8; 231,5]
	≥ 75	15 / 5,20	288,4 [161,4; 475,6]	6 / 4,91	122,3 [44,9; 266,2]
Rasse	Kaukasisch	207 / 97,22	212,9 [184,9; 244,0]	86 / 107,86	79,7 [63,8; 98,5]
	Asiatisch	34 / 28,18	120,7 [83,6; 168,6]	56 / 30,89	181,3 [137,0; 235,5]
	Weitere	23 / 7,93	289,9 [183,8; 435,0]	24 / 22,43	107,0 [68,5; 159,2]
Region	USA	129 / 44,91	287,3 [239,8; 341,3]	63 / 55,75	113,0 [86,8; 144,6]
	West-Europa	53 / 36,28	146,1 [109,4; 191,1]	33 / 49,40	66,8 [46,0; 93,8]
	Asien	29 / 25,07	115,7 [77,5; 166,2]	41 / 28,09	145,9 [104,7; 198,0]
	Weitere	53 / 27,08	195,7 [146,6; 256,0]	29 / 27,95	103,8 [69,5; 149,0]
Art der Erkrankung	Viszeral*	191 / 84,12	227,1 [196,0; 261,7]	94 / 102,51	91,7 [74,1; 112,2]
	Nicht-viszeral	73 / 49,21	148,3 [116,3; 186,5]	72 / 58,67	122,7 [96,0; 154,6]

Datenquelle: zusätzliche Analysen [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 3 in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 3 in der Gesamtpopulation. In allen untersuchten Gruppen war das Risiko für ein unerwünschtes Ereignis Grad 3 geringer für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Therapie mit Lap+Cap.

4.3.1.3.6.4.6 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> - RCT

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 4> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	11 / 146 (7,5 %)	4 / 150 (2,7 %)	0,35 [0,12; 1,09]	0,0695	0,0081	0,34 [0,11; 1,08]	-4,9 % [-9,9 %; 0,1 %]
	≥ 65	1 / 45 (2,2 %)	5 / 40 (12,5 %)	5,63 [0,69; 46,14]	0,1077		6,29 [0,70; 56,30]	10,3 % [-0,8 %; 21,4 %]
				0,18 [0,02; 1,46] #				
Alters-gruppe	< 65	11 / 146 (7,5 %)	4 / 150 (2,7 %)	0,35 [0,12; 1,09]	0,0695	0,0192	0,34 [0,11; 1,08]	-4,9 % [-9,9 %; 0,1 %]
	65-74	1 / 39 (2,6 %)	5 / 30 (16,7 %)	6,50 [0,80; 52,74]	0,0797		7,60 [0,84; 68,97]	14,1 % [-0,1 %; 28,3 %]
				0,15 [0,02; 1,25] #				
	≥ 75	0 / 6 (0 %)	0 / 10 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	10 / 145 (6,9 %)	4 / 128 (3,1 %)	0,45 [0,15; 1,41]	0,1716	0,3395	0,44 [0,13; 1,42]	-3,8 % [-8,9 %; 1,3 %]
	Asiatisch	1 / 30 (3,3 %)	2 / 39 (5,1 %)	1,54 [0,15; 16,18]	0,7197		1,57 [0,14; 18,15]	1,8 % [-7,6 %; 11,2 %]
				0,65 [0,06; 6,83] #				
	Weitere	1 / 16 (6,3 %)	3 / 23 (13,0 %)	2,09 [0,24; 18,30]	0,5066		2,25 [0,21; 23,83]	6,8 % [-11,4 %; 25,0 %]
				0,48 [0,05; 4,20] #				
Region	USA	10 / 77 (13,0 %)	5 / 70 (7,1 %)	0,55 [0,20; 1,53]	0,2523	0,4327	0,52 [0,17; 1,59]	-5,8 % [-15,5 %; 3,8 %]
	West-Europa	1 / 53 (1,9 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,93 [0,06; 14,49]	0,9586		0,93 [0,06; 15,23]	-0,1 % [-5,1 %; 4,9 %]
	Asien	1 / 26 (3,8 %)	2 / 32 (6,3 %)	1,63 [0,16; 16,94]	0,6848		1,67 [0,14; 19,48]	2,4 % [-8,8 %; 13,6 %]
				0,62 [0,06; 6,41] #				
	Weitere	0 / 35 (0 %)	1 / 31 (3,2 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,2 % [-3,0 %; 9,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	9 / 134 (6,7 %)	5 / 122 (4,1 %)	0,61 [0,21; 1,77]	0,3635	0,5078	0,59 [0,19; 1,82]	-2,6 % [-8,1 %; 2,9 %]
	Nicht-viszeral	3 / 57 (5,3 %)	4 / 68 (5,9 %)	1,12 [0,26; 4,79]	0,8809		1,13 [0,24; 5,25]	0,6 % [-7,4 %; 8,7 %]
				0,89 [0,21; 3,83] #				

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt. n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad gezählt. n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 4 in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 4 in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-171: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklin-vorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 4 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	21 / 101,91	20,6 [12,8; 31,5]	11 / 137,27	8,0 [4,0; 14,3]
	≥ 65	1 / 31,42	3,2 [0,1; 17,7]	7 / 23,92	29,3 [11,8; 60,3]
Altersgruppe	< 65	21 / 101,91	20,6 [12,8; 31,5]	11 / 137,27	8,0 [4,0; 14,3]
	65-74	1 / 26,22	3,8 [0,1; 21,3]	7 / 19,01	36,8 [14,8; 75,9]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]
Rasse	Kaukasisch	19 / 97,22	19,5 [11,8; 30,5]	4 / 107,86	3,7 [1,0; 9,5]
	Asiatisch	1 / 28,18	3,6 [0,1; 19,8]	9 / 30,89	29,1 [13,3; 55,3]
	Weitere	2 / 7,93	25,2 [3,1; 91,1]	5 / 22,43	22,3 [7,2; 52,0]
Region	USA	14 / 44,91	31,2 [17,0; 52,3]	7 / 55,75	12,6 [5,1; 25,9]
	West-Europa	4 / 36,28	11,0 [3,0; 28,2]	0 / 49,40	0,0 [0,0; 7,5]
	Asien	1 / 25,07	4,0 [0,1; 22,2]	9 / 28,09	32,0 [14,7; 60,8]
	Weitere	3 / 27,08	11,1 [2,3; 32,4]	2 / 27,95	7,2 [0,9; 25,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	15 / 84,12	17,8 [10,0; 29,4]	12 / 102,51	11,7 [6,1; 20,5]
	Nicht-viszeral	7 / 49,21	14,2 [5,7; 29,3]	6 / 58,67	10,2 [3,8; 22,3]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

4.3.1.3.6.4.7 <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> - RCT

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit UE Grad 5> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Alters-gruppe	< 65	1 / 146 (0,7 %)	2 / 150 (1,3 %)	1,95 [0,18; 21,24] 0,51 [0,05; 5,60] #	0,5848	0,9986	1,96 [0,18; 21,85]	0,6 % [-1,6 %; 2,9 %]
	≥ 65	0 / 45 (0,0 %)	0 / 40 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Alters-gruppe	< 65	1 / 146 (0,7 %)	2 / 150 (1,3 %)	1,95 [0,18; 21,24] 0,51 [0,05; 5,60] #	0,5848	ne	1,96 [0,18; 21,85]	0,6 % [-1,6 %; 2,9 %]
	65-74	0 / 39 (0 %)	0 / 30 (0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Rasse	Kaukasisch	1 / 145 (0,7 %)	0 / 128 (0 %)	n.e.	n.e.	0,1855	n.e.	-0,7 % [-2,0 %; 0,7 %]
	Asiatisch	0 / 30 (0 %)	2 / 39 (5,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	5,1 % [-1,8 %; 12,1 %]
	Weitere	0 / 16 (0 %)	0 / 23 (0%)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	0 / 77 (0,0 %)	0 / 70 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,3259	n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	West-Europa	0 / 53 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	2 / 32 (6,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	6,3 % [-2,1 %; 14,6 %]
	Weitere	1 / 35 (2,9 %)	0 / 31 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-2,9 % [-8,4 %; 2,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 134 (0,0 %)	2 / 122 (1,6 %)	n.e.	n.e.	0,0401	n.e.	1,6 % [-0,6 %; 3,9 %]
	Nicht-viszeral	1 / 57 (1,8 %)	0 / 68 (0,0 %)	0	n.e.		n.e.	-1,8 % [-5,2 %; 1,7 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss
Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar
p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.
n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe
Die Einteilung der UE erfolgte nach NCI-CTCAE (1-5) Version 3.0. Bei vermehrtem Auftreten eines UE bei einem Patienten wurde das Ereignis mit dem höchsten

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n /N (%)					
Schweregrad gezählt. #Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.								

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen NCI-CTCAE Grad 5 in der Teilpopulation 2 entsprechen denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen Grad 5 in der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse sind insgesamt aufgrund der sehr kleinen Zahl an Ereignissen mit einer hohen Unsicherheit zu bewerten. In der Mehrzahl der Subgruppen ist ein Vergleich aufgrund fehlender Ereignisse überhaupt nicht möglich.

Tabelle 4-173: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die unerwünschten Ereignisse des Grades 5 während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Altersgruppe	< 65	1 / 101,91	1,0 [0,0; 5,5]	2 / 137,27	1,5 [0,2; 5,3]
	≥ 65	0 / 31,42	0,0 [0,0; 11,7]	0 / 23,92	0,0 [0,0; 15,4]
Altersgruppe	< 65	1 / 101,91	1,0 [0,0; 5,5]	2 / 137,27	1,5 [0,2; 5,3]
	65-74	0 / 26,22	0,0 [0,0; 14,1]	0 / 19,01	0,0 [0,0; 19,4]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]
Rasse	Kaukasisch	1 / 97,22	1,0 [0,0; 5,7]	0 / 107,86	0,0 [0,0; 3,4]
	Asiatisch	0 / 28,18	0,0 [0,0; 13,1]	2 / 30,89	6,5 [0,8; 23,4]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	0 / 22,43	0,0 [0,0; 16,4]
Region	USA	0 / 44,91	0,0 [0,0; 8,2]	0 / 55,75	0,0 [0,0; 6,6]
	West-Europa	0 / 36,28	0,0 [0,0; 10,2]	0 / 49,40	0,0 [0,0; 7,5]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	2 / 28,09	7,1 [0,9; 25,7]
	Weitere	1 / 27,08	3,7 [0,1; 20,6]	0 / 27,95	0,0 [0,0; 13,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 84,12	0,0 [0,0; 4,4]	2 / 102,51	2,0 [0,2; 7,1]
	Nicht-viszeral	1 / 49,21	2,0 [0,1; 11,3]	0 / 58,67	0,0 [0,0; 6,3]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

4.3.1.3.6.4.8 < Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen >– RCT

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für <Endpunkt Patienten mit ausgewählten UE> während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt Juli 2012 –
Teilpopulation 2 „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Hepatotoxizität								
Altersgruppe	< 65	45 / 146 (30,8 %)	58 / 150 (38,7 %)	1,26 [0,92; 1,72] 0,80 [0,58; 1,09] #	0,15925	0,3198	1,42 [0,88; 2,29]	7,8 % [-3,0 %; 18,7 %]
	≥ 65	13 / 45 (28,9 %)	10 / 40 (25,0 %)	0,87 [0,43; 1,75]	0,6881		0,82 [0,31; 2,15]	-3,9 % [-22,7 %; 15,0 %]
Altersgruppe	< 65	45 / 146 (30,8 %)	58 / 150 (38,7 %)	1,26 [0,915; 1,72] 0,80 [0,58; 1,09] #	0,1592		1,42 [0,88; 2,29]	7,8 % [-3,0 %; 18,7 %]
	65-74	10 / 39 (25,6 %)	8 / 30 (26,7 %)	1,04 [0,47; 2,31] 0,96 [0,43; 2,14] #	0,9233	0,2953	1,06 [0,36; 3,11]	1,0 % [-19,9 %; 22,0 %]
	≥ 75	3 / 6 (50,0 %)	2 / 10 (20,0 %)	0,40 [0,09; 1,75]	0,2235		0,25 [0,03; 2,32]	-30,0 % [-77,1 %; 17,1 %]
Rasse	Kaukasisch	41 / 145 (28,3 %)	41 / 128 (32,0 %)	1,13 [0,79; 1,63] 0,88 [0,61; 1,27] #	0,4993	0,9790	1,20 [0,71; 2,01]	3,8 % [-7,2 %; 14,7 %]
	Asiatisch	11 / 30 (36,7 %)	17 / 39 (43,6 %)	1,19 [0,66; 2,15] 0,84 [0,47; 1,52] #	0,5659		1,34 [0,50; 3,54]	6,9 % [-16,3 %; 30,2 %]
	Weitere	6 / 16 (37,5 %)	10 / 23 (43,5 %)	1,16 [0,53; 2,54] 0,86 [0,39; 1,89] #	0,7121		1,28 [0,35; 4,73]	6,0 % [-25,2 %; 37,2 %]
Region	USA	21 / 77 (27,3 %)	25 / 70 (35,7 %)	1,31 [0,81; 2,12] 0,76 [0,47; 1,24] #	0,2723	0,0177	1,48 [0,74; 2,99]	8,4 % [-6,6 %; 23,4 %]
	West-Europa	11 / 53 (20,8 %)	21 / 57 (36,8 %)	1,78 [0,95; 3,32] 0,56 [0,30; 1,05] #	0,0725		2,23 [0,95; 5,24]	16,1 % [-0,5 %; 32,7 %]
	Asien	11 / 26 (42, 3 %)	17 / 32 (53,1 %)	1,26 [0,72; 2,19] 0,80 [0,46; 1,39] #	0,4209		1,55 [0,55; 4,39]	10,8 % [-14,9 %; 36,5 %]
	Weitere	15 / 35 (42,9 %)	5 / 31 (16,1 %)	0,38 [0,16; 0,92]	0,0312		0,26 [0,08; 0,82]	-26,7 % [-47,6 %; -5,8 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	41 / 134 (30,6 %)	43 / 122 (35,2 %)	1,15 [0,81; 1,64] 0,87 [0,61; 1,23] #	0,429	0,8261	1,24 [0,73; 2,08]	4,6 % [-6,9 %; 16,2 %]
	Nicht-viszeral	17 / 57 (29,8 %)	25 / 68 (36,8 %)	1,23 [0,74; 2,04] 0,81 [0,49; 1,35] #	0,4175		1,37 [0,65; 2,90]	6,9 % [-9,6 %; 23,4 %]
Kardiale Dysfunktion								
Altersgruppe	< 65	3 / 146 (2,1 %)	1 / 150 (0,7 %)	0,32 [0,03; 3,08]	0,3272	0,5018	0,32 [0,03; 3,11]	-1,4 % [-4,0 %; 1,3 %]
	≥ 65	1 /45 (2,2 %)	0 / 40 [0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-2,2 % [-6,5 %; 2,1 %]
Altersgruppe	< 65	3 / 146 (2,1 %)	1 / 150 (0,7 %)	0,32 [0,03; 3,08]	0,3272	0,6706	0,32 [0,03; 3,11]	-1,4 % [-4,0 %; 1,3 %]
	65-74	0 / 39 (0,0 %)	0 / 30 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	≥ 75	1 / 6 (16,7 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-16,7 % [-46,5 %; 13,2 %]
Rasse	Kaukasisch	3 / 145 (2,1 %)	1 / 128 (0,8 %)	0,38 [0,04; 3,59]	0,3964	0,7097	0,37 [0,04; 3,63]	-1,3 % [-4,1 %; 1,5 %]
	Asiatisch	1 / 30 (3,3 %)	0 / 39 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-3,3 % [-9,8 %; 3,1 %]
	Weitere	0 / 16 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Region	USA	3 / 77 (3,9 %)	1 / 70 (1,4 %)	0,37 [0,04; 3,44]	0,38	0,9205	0,36 [0,04; 3,52]	-2,5 % [-7,6 %; 2,7 %]
	West-Europa	0 / 53 (0,0 %)	0 / 57 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	0 / 32 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
	Weitere	1 / 35 (2,9 %)	0 / 31 (0,0 %)	0,00	n.e.		n.e.	-2,9 % [-8,4 %; 2,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	1 / 134 (0,7 %)	1 / 122 (0,8 %)	1,10 [0,07; 17,37] 0,91 [0,06; 14,40] #	0,9469	0,1055	1,10 [0,07; 17,77]	0,1 % [-2,1 %; 2,2 %]
	Nicht-viszeral	3 / 57 (5,3 %)	0 / 68 (0,0 %)	0	n.e.		n.e.	-5,3 % [-11,1 %; 0,5 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Periphere Neuropathie								
Altersgruppe	< 65	35 / 146 (24,0 %)	37 / 150 (24,7 %)	1,03 [0,69; 1,54] 0,97 [0,65; 1,45] #	0,8893	0,5007	1,04 [0,61; 1,77]	0,7 % [-9,1 %; 10,5 %]
	≥ 65	7 / 45 (15,6 %)	9 / 40 (22,5 %)	1,45 [0,59; 3,53] 0,69 [0,28; 1,69] #	0,4169		1,58 [0,53; 4,71]	6,9 % [-9,8 %; 23,7 %]
Altersgruppe	< 65	35 / 146 (24,0 %)	37 / 150 (24,7 %)	1,03 [0,69; 1,54] 0,97 [0,65; 1,45] #	0,8893	0,7669	1,04 [0,61; 1,77]	0,7 % [-9,1 %; 10,5 %]
	65-74	5 / 39 (12,8 %)	6 / 30 (20,0 %)	1,56 [0,53; 4,63] 0,64 [0,22; 1,90] #	0,4227		1,70 [0,47; 6,22]	7,2 % [-10,6 %; 24,9 %]
	≥ 75	2 / 6 (33,3 %)	3 / 10 (30,0 %)	0,90 [0,21; 3,94]	0,8887		0,86 [0,10; 7,51]	-3,3 % [-50,6 %; 43,9 %]
Rasse	Kaukasisch	30 / 145 (20,7 %)	30 / 128 (23,4 %)	1,13 [0,73; 1,77] 0,88 [0,56; 1,38] #	0,5843	0,9208	1,17 [0,66; 2,08]	2,7 % [-7,1 %; 12,6 %]
	Asiatisch	4 / 30 (13,3 %)	5 / 39 (12,8 %)	0,96 [0,28; 3,28]	0,95		0,96 [0,23; 3,92]	-0,5 % [-16,6 %; 15,6 %]
	Weitere	8 / 16 (50,0 %)	11 / 23 (47,8 %)	0,96 [0,50; 1,83]	0,8933		0,92 [0,26; 3,29]	-2,2 % [-34,1 %; 29,7 %]
Region	USA	22 / 77 (28,6 %)	16 / 70 (22,9 %)	0,80 [0,46; 1,40]	0,4321	0,398	0,74 [0,35; 1,56]	-5,7 % [-19,8 %; 8,4 %]
	West-Europa	9 / 53 (17,0 %)	15 / 57 (26,3 %)	1,55 [0,74; 3,24] 0,65 [0,31; 1,35] #	0,244		1,75 [0,69; 4,42]	9,3 % [-5,9 %; 24,6 %]
	Asien	4 / 26 (15,4 %)	5 / 32 (15,6 %)	1,02 [0,30; 3,40] 0,98 [0,29; 3,30] #	0,9799		1,02 [0,24; 4,26]	0,2 % [-18,5 %; 19,0 %]
	Weitere	7 / 35 (20,0 %)	10 / 31 (32,3 %)	1,61 [0,70; 3,72] 0,62 [0,27; 1,43] #	0,2625		1,91 [0,62; 5,83]	12,3 % [-8,9 %; 33,4 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Art der Erkrankung	Viszeral*	32 / 134 (23,9 %)	32 / 122 (26,2 %)	1,10 [0,72; 1,68] 0,91 [0,60; 1,39] #	0,6647	0,8937	1,13 [0,64; 2,00]	2,3 % [-8,3 %; 13,0 %]
	Nicht-viszeral	10 / 57 (17,5 %)	14 / 68 (20,6 %)	1,17 [0,57; 2,44] 0,85 [0,41; 1,77] #	0,668		1,22 [0,50; 3,00]	3,0 % [-10,7 %; 16,8 %]
Thrombozytopenie								
Altersgruppe	< 65	5 / 146 (3,4 %)	50 / 150 (33,3 %)	9,73 [4,00; 23,72] 0,10 [0,04; 0,25] #	< 0,0001	0,0995	14,10 [5,43; 36,62]	29,9 % [21,8 %; 38,0 %]
	≥ 65	0 / 45 (0,0 %)	14 / 40 (35,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	35,0 % [20,2 %; 49,8 %]
Altersgruppe	< 65	5 / 146 (3,4 %)	50 / 150 (33,3 %)	9,73 [4,0; 23,72] 0,10 [0,04; 0,25] #	< 0,0001	0,2487	14,10 [5,43; 36,62]	29,9 % [21,8 %; 38,0 %]
	65-74	0 / 39 (0,0 %)	11 / 30 (36,7 %)	n.e.	n.e.		n.e.	36,7 % [19,4 %; 53,9 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	3 / 10 (30,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	30,0 % [1,6 %; 58,4 %]
Rasse	Kaukasisch	5 / 145 (3,4 %)	35 / 128 (27,3 %)	7,93 [3,20; 19,63] 0,13 [0,05; 0,31] #	< 0,0001	0,0718	10,54 [3,98; 27,88]	23,9 % [15,6 %; 32,2 %]
	Asiatisch	0 / 30 (0,0 %)	20 / 39 (51,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	51,3 % [35,6 %; 67,0 %]
	Weitere	0 / 16 (0,0 %)	9 / 23 (39,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	39,1 % [19,2 %; 59,1 %]
Region	USA	3 / 77 (3,9 %)	18 / 70 (25,7 %)	6,60 [2,03; 21,45] 0,15 [0,05; 0,49] #	0,0017	0,2888	8,54 [2,39; 30,49]	21,8 % [10,7 %; 32,9 %]
	West-Europa	1 / 53 (1,9 %)	16 / 57 (28,1 %)	14,88 [2,04; 108,3] 0,07 [0,01; 0,49] #	0,0077		20,29 [2,58; 159,4]	26,2 % [14,0 %; 38,4 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	15 / 32 (46,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	46,9 % [29,6 %; 64,2 %]
	Weitere	1 / 35 (2,9 %)	15 / 31 (48,4 %)	16,94 [2,37; 120,9] 0,06 [0,01; 0,42] #	0,0048		31,88 [3,87; 262,8]	45,5 % [27,1 %; 64,0 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Art der Erkrankung	Viszeral*	4 / 134 (3,0 %)	41 / 122 (33,6 %)	11,26 [4,15; 30,51] 0,09 [0,03; 0,24] #	<0,0001		16,45 [5,68; 47,65]	30,6 % [21,8 %; 39,5 %]
	Nicht-viszeral	1 / 57 (1,8 %)	23 / 68 (33,8 %)	19,28 [2,69; 138,40] 0,05 [0,01; 0,37] #	0,0033	0,6225	28,62 [3,72; 220,20]	32,1 % [20,3 %; 43,8 %]
Blutungen								
Altersgruppe	< 65	31 / 146 (21,2 %)	54 / 150 (36,0 %)	1,70 [1,16; 2,48] 0,59 [0,40; 0,86] #	0,0062		2,09 [1,24; 3,50]	14,8 % [4,6 %; 24,9 %]
	≥ 65	6 / 45 (13,3 %)	10 / 40 (25,0 %)	1,88 [0,75; 4,70] 0,53 [0,21; 1,34] #	0,1796	0,9523	2,17 [0,71; 6,63]	11,7 % [-5,0 %; 28,4 %]
Altersgruppe	< 65	31 / 146 (21,2 %)	54 / 150 (36,0 %)	1,70 [1,16; 2,48] 0,59 [0,40; 0,86] #	0,0062		2,09 [1,24; 3,50]	14,8 % [4,6 %; 24,9 %]
	65-74	6 / 39 (15,4 %)	6 / 30 (20,0 %)	1,3 [0,47; 3,63] 0,77 [0,28; 2,15] #	0,6164	0,2101	1,38 [0,40; 4,79]	4,6 % [-13,6 %; 22,9 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	4 / 10 (40,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	40,0 % [9,6 %; 70,4 %]
Rasse	Kaukasisch	24 / 145 (16,6 %)	39 / 128 (30,5 %)	1,84 [1,17; 2,89] 0,54 [0,35; 0,85] #	0,0078		2,21 [1,24; 3,94]	13,9 % [3,9 %; 23,9 %]
	Asiatisch	8 / 30 (26,7 %)	17 / 39 (43,6 %)	1,64 [0,82; 3,27] 0,61 [0,31; 1,22] #	0,1643	0,7046	2,13 [0,76; 5,94]	16,9 % [-5,3 %; 39,1 %]
	Weitere	5 / 16 (31,3 %)	8 / 23 (34,8 %)	1,11 [0,45; 2,79] 0,90 [0,36; 2,25] #	0,819		1,17 [0,30; 4,58]	3,5 % [-26,4 %; 33,4 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Region	USA	9 / 77 (11,7 %)	22 / 70 (31,4 %)	2,69 [1,33; 5,44] 0,37 [0,18; 0,75] #	0,0059		3,46 [1,47; 8,18]	19,7 % [6,7 %; 32,8 %]
	West-Europa	11 / 53 (20,8 %)	16 / 57 (28,1 %)	1,35 [0,69; 2,64] 0,74 [0,38; 1,45] #	0,3774		1,49 [0,62; 3,59]	7,3 % [-8,7 %; 23,3 %]
	Asien	8 / 26 (30,8 %)	14 / 32 (43,8 %)	1,42 [0,71; 2,86] 0,70 [0,35; 1,41] #	0,3228	0,5497	1,75 [0,59; 5,19]	13,0 % [-11,7 %; 37,7 %]
	Weitere	9 / 35 (25,7 %)	12 / 31 (38,7 %)	1,51 [0,74; 3,08] 0,66 [0,32; 1,36] #	0,2631		1,83 [0,64; 5,20]	13,0 % [-9,4 %; 35,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	27 / 134 (20,1 %)	39 / 122 (32,0 %)	1,59 [1,04; 2,43] 0,63 [0,41; 0,96] #	0,0333		1,86 [1,06; 3,29]	11,8 % [1,1 %; 22,5 %]
	Nicht-viszeral	10 / 57 (17,5 %)	25 / 68 (36,8 %)	2,10 [1,10; 3,99] 0,48 [0,25; 0,91] #	0,0242	0,4565	2,73 [1,18; 6,34]	19,2 % [4,1 %; 34,3 %]
Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen								
Altersgruppe	< 65	0 / 146 (0,0 %)	6 / 150 (4,0 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,0 % [0,9 %; 7,1 %]
	≥ 65	0 / 45 (0,0 %)	1 / 40 (2,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,5 % [-2,3 %; 7,3 %]
Altersgruppe	< 65	0 / 146 (0,0 %)	6 / 150 (4,0 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,0 % [0,9 %; 7,1 %]
	65-74	0 / 39 (0,0 %)	1 / 30 (3,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,3 % [-3,1 %; 9,8 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Rasse	Kaukasisch	0 / 145 (0,0 %)	5 / 128 (3,9 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	3,9 % [0,5 %; 7,3 %]
	Asiatisch	0 / 30 (0,0 %)	1 / 39 (2,6 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,6 % [-2,4 %; 7,5 %]
	Weitere	0 / 16 (0,0 %)	1 / 23 (4,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,3 % [-4,0 %; 12,7 %]
Region	USA	0 / 77 (0,0 %)	4 / 70 (5,7 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5,7 % [0,3 %; 11,2 %]
	West-Europa	0 / 53 (0,0 %)	1 / 57 (1,8 %)	n.e.	n.e.		n.e.	1,8 % [-1,7 %; 5,2 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	1 / 32 (3,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,1 % [-2,9 %; 9,2 %]
	Weitere	0 / 35 (0,0 %)	1 / 31 (3,2 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,2 % [-3,0 %; 9,4 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 134 (0,0 %)	5 / 122 (4,1 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4,1 % [0,6 %; 7,6 %]
	Nicht-viszeral	0 / 57 (0,0 %)	2 / 68 (2,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,9 % [-1,1 %; 7,0 %]
Pneumonitis								
Altersgruppe	< 65	0 / 146 (0,0 %)	3 / 150 (2,0 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2,0 % [-0,2 %; 4,2 %]
	≥ 65	0 / 45 (0,0 %)	1 / 40 (2,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,5 % [-2,3 %; 7,3 %]
Altersgruppe	< 65	0 / 146 (0,0 %)	3 / 150 (2,0 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2,0 % [-0,2 %; 4,2 %]
	65-74	0 / 39 (0,0 %)	1 / 30 (3,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,3 % [-3,1 %; 9,8 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	n.e.
Rasse	Kaukasisch	0 / 145 (0,0 %)	3 / 128 (2,3 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	2,3 % [-0,3 %; 5,0 %]
	Asiatisch	0 / 30 (0,0 %)	1 / 39 (2,6 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,6 % [-2,4 %; 7,5 %]
	Weitere	0 / 16 (0,0 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Region	USA	0 / 77 (0,0 %)	1 / 70 (1,4 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1,4 % [-1,4 %; 4,2 %]
	West-Europa	0 / 53 (0,0 %)	2 / 57 (3,5 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,5 % [-1,3 %; 8,3 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	1 / 32 (3,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,1 % [-2,9 %; 9,2 %]
	Weitere	0 / 35 (0,0 %)	0 / 31 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	0,0 % [0,0 %; 0,0 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 134 (0,0 %)	2 / 122 (1,6 %)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1,6 % [-0,6 %; 3,9 %]
	Nicht-viszeral	0 / 57 (0,0 %)	2 / 68 (2,9 %)	n.e.	n.e.		n.e.	2,9 % [-1,1 %; 7,0 %]
Hypokaliämie								
Altersgruppe	< 65	18 / 146 (12,3 %)	15 / 150 (10,0 %)	0,81 [0,43; 1,55]	0,5255	0,5644	0,79 [0,38; 1,63]	-2,3 % [-9,5 %; 4,8 %]
	≥ 65	8 / 45 (17,8 %)	4 / 40 (10,0 %)	0,56 [0,18; 1,73]	0,3149		0,51 [0,14; 1,86]	-7,8 % [-22,3 %; 6,8 %]
Altersgruppe	< 65	18 / 146 (12,3 %)	15 / 150 (10,0 %)	0,81 [0,43; 1,55]	0,5255	0,6404	0,79 [0,38; 1,63]	-2,3 % [-9,5 %; 4,8 %]
	65-74	6 / 39 (15,4 %)	3 / 30 (10,0 %)	0,65 [0,18; 2,39]	0,5165		0,61 [0,14; 2,68]	-5,4 % [-21,0 %; 10,2 %]
	≥ 75	2 / 6 (33,3 %)	1 / 10 (10,0 %)	0,30 [0,03; 2,65]	0,2783		0,22 [0,02; 3,22]	-23,3 % [-65,4 %; 18,7 %]
Rasse	Kaukasisch	21 / 145 (14,5 %)	15 / 128 (11,7 %)	0,81 [0,44; 1,50]	0,5022	0,8244	0,78 [0,39; 1,59]	-2,8 % [-10,8 %; 5,2 %]
	Asiatisch	2 / 30 (6,7 %)	2 / 39 (5,1 %)	0,77 [0,12; 5,15]	0,7868		0,76 [0,10; 5,71]	-1,5 % [-12,8 %; 9,8 %]
	Weitere	3 / 16 (18,8 %)	2 / 23 (8,7 %)	0,46 [0,09; 2,47]	0,3676		0,41 [0,06; 2,81]	-10,1 % [-32,4 %; 12,3 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Region	USA	18 / 77 (23,4 %)	12 / 70 (17,1 %)	0,73 [0,38; 1,41]	0,3532		0,68 [0,30; 1,53]	-6,2 % [-19,2 %; 6,7 %]
	West-Europa	2 / 53 (3,8 %)	5 / 57 (8,8 %)	2,33 [0,47; 11,47] 0,43 [0,09; 2,12] #	0,3004	0,0909	2,45 [0,46; 13,22]	5,0 % [-4,0 %; 14,0 %]
	Asien	2 / 26 (7,7 %)	2 / 32 (6,3 %)	0,81 [0,12; 5,38]	0,8296		0,80 [0,11; 6,10]	-1,4 % [-14,7 %; 11,8 %]
	Weitere	4 / 35 (11,4 %)	0 / 31 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-11,4 % [-22,0 %; -0,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	20 / 134 (14.9 %)	12 / 122 (9.8 %)	0,66 [0,34; 1,29]	0,2241		0,62 [0,29; 1,33]	-5,1 % [-13,1 %; 2,9 %]
	Nicht-viszeral	6 / 57 (10.5 %)	7 / 68 (10.3 %)	0,98 [0,35; 2,75]	0,9662	0,5219	0,98 [0,31; 3,09]	-0,2 % [-11,0 %; 10,5 %]
Nierenerkrankungen								
Altersgruppe	< 65	13 / 146 (8,9 %)	8 / 150 (5,3 %)	0,60 [0,26; 1,40]	0,2377		0,58 [0,23; 1,44]	-3,6 % [-9,4 %; 2,3 %]
	≥ 65	3 / 45 (6,7 %)	3 / 40 (7,5 %)	1,13 [0,24; 5,26] 0,89 [0,19; 4,16] #	0,881	0,4842	1,14 [0,22; 5,97]	0,8 % [-10,1 %; 11,8 %]
Altersgruppe	< 65	13 / 146 (8,9 %)	8 / 150 (5,3 %)	0,60 [0,26; 1,40]	0,2377		0,58 [0,23; 1,44]	-3,6 % [-9,4 %; 2,3 %]
	65-74	3 / 39 (7,7 %)	2 / 30 (6,7 %)	0,87 [0,15; 4,86]	0,8708	0,4752	0,86 [0,13; 5,49]	-1,0 % [-13,3 %; 11,2 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	1 / 10 (10.0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	10,0 % [-8,6 %; 28,6 %]
Rasse	Kaukasisch	11 / 145 (7,6 %)	8 / 128 (6,3 %)	0,82 [0,34; 1,99]	0,6658		0,81 [0,32; 2,09]	-1,3 % [-7,3 %; 4,7 %]
	Asiatisch	2 / 30 (6,7 %)	2 / 39 (5,1 %)	0,77 [0,12; 5,15]	0,7868	0,5097	0,76 [0,10; 5,71]	-1,5 % [-12,8 %; 9,8 %]
	Weitere	3 / 16 (18,8 %)	1 / 23 (4,3 %)	0,23 [0,03; 2,03]	0,1871		0,20 [0,02; 2,10]	-14,4 % [-35,3 %; 6,5 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Region	USA	7 / 77 (9,1 %)	4 / 70 (5,7 %)	0,63 [0,19; 2,06]	0,4425	0,9745	0,61 [0,17; 2,17]	-3,4 % [-11,8 %; 5,0 %]
	West-Europa	6 / 53 (11,3 %)	4 / 57 (7,0 %)	0,62 [0,19; 2,08]	0,438		0,59 [0,16; 2,22]	-4,3 % [-15,1 %; 6,5 %]
	Asien	2 / 26 (7,7 %)	2 / 32 (6,3 %)	0,81 [0,12; 5,38]	0,8296		0,80 [0,11; 6,10]	-1,4 % [-14,7 %; 11,8 %]
	Weitere	1 / 35 (2,9 %)	1 / 31 (3,2 %)	1,13 [0,07; 17,30] 0,89 [0,06; 13,57] #	0,9306		1,13 [0,07; 18,92]	0,4 % [-7,9 %; 8,7 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	11 / 134 (8,2 %)	6 / 122 (4,9 %)	0,60 [0,23; 1,57]	0,2976	0,6723	0,58 [0,21; 1,61]	-3,3 % [-9,3 %; 2,7 %]
	Nicht-viszeral	5 / 57 (8,8 %)	5 / 68 (7,4 %)	0,84 [0,26; 2,75]	0,7711		0,83 [0,23; 3,01]	-1,4 % [-11,0 %; 8,2 %]
Sehstörungen								
Altersgruppe	< 65	3 / 146 (2,1 %)	11 / 150 (7,3 %)	3,57 [1,02; 12,53] 0,28 [0,08; 0,98] #	0,0471	0,9671	3,77 [1,03; 13,81]	5,3 % [0,5 %; 10,0 %]
	≥ 65	1 / 45 (2,2 %)	3 / 40 (7,5 %)	3,38 [0,37; 31,16] 0,30 [0,03; 2,74] #	0,2835		3,57 [0,36; 35,76]	5,3 % [-4,0 %; 14,5 %]
Altersgruppe	< 65	3 / 146 (2,1 %)	11 / 150 (7,3 %)	3,57 [1,02; 12,53] 0,28 [0,08; 0,98] #	0,0471	0,8248	3,77 [1,03; 13,81]	5,3 % [0,5 %; 10,0 %]
	65-74	1 / 39 (2,6 %)	2 / 30 (6,7 %)	2,60 [0,25; 27,34] 0,38 [0,04; 4,04] #	0,426		2,71 [0,23; 31,44]	4,1 % [-6,1 %; 14,3 %]
	≥ 75	0 / 6 (0,0 %)	1 / 10 (10,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	10,0 % [-8,6 %; 28,6 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Rasse	Kaukasisch	4 / 145 (2,8 %)	11 / 128 (8,6 %)	3,12 [1,02; 9,54] 0,32 [0,10; 0,98] #	0,0466	0,5601	3,31 [1,03; 10,68]	5,8 % [0,3 %; 11,4 %]
	Asiatisch	0 / 30 (0,0 %)	2 / 39 (5,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	5,1 % [-1,8 %; 12,1 %]
	Weitere	0 / 16 (0,0 %)	1 / 23 (4,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	4,3 % [-4,0 %; 12,7 %]
Region	USA	2 / 77 (2,6 %)	7 / 70 (10,0 %)	3,85 [0,83; 17,92] 0,26 [0,06; 1,21] #	0,0858	0,4976	4,17 [0,84; 20,78]	7,4 % [-0,5 %; 15,3 %]
	West-Europa	0 / 53 (0,0 %)	3 / 57 (5,3 %)	n.e.	n.e.		n.e.	5,3 % [-0,5 %; 11,1 %]
	Asien	0 / 26 (0,0 %)	1 / 32 (3,1 %)	n.e.	n.e.		n.e.	3,1 % [-2,9 %; 9,2 %]
	Weitere	2 / 35 (5,7 %)	3 / 31 (9,7 %)	1,69 [0,30; 9,48] 0,59 [0,11; 3,31] #	0,5489		1,77 [0,28; 11,34]	4,0 % [-9,0 %; 16,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	3 / 134 (2,2 %)	10 / 122 (8,2 %)	3,66 [1,03; 12,99] 0,27 [0,08; 0,97] #	0,0446	0,935	3,90 [1,05; 14,52]	6,0 % [0,5 %; 11,4 %]
	Nicht-viszeral	1 / 57 (1,8 %)	4 / 68 (5,9 %)	3,35 [0,39; 29,16] 0,30 [0,03; 2,59] #	0,2729		3,50 [0,38; 32,24]	4,1 % [-2,4 %; 10,7 %]
Diarrhö								
Altersgruppe	< 65	119 / 146 (81,5 %)	37 / 150 (24,7 %)	0,30 [0,23; 0,41]	< 0,0001	0,96	0,07 [0,04; 0,13]	-56,8 % [-66,2 %; -47,5 %]
	≥ 65	37 / 45 (82,2 %)	10 / 40 (25,0 %)	0,30 [0,18; 0,53]	< 0,0001		0,07 [0,03; 0,21]	-57,2 % [-74,7 %; -39,8 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Altersgruppe	< 65	119 / 146 (81,5 %)	37 / 150 (24,7 %)	0,30 [0,23; 0,41]	< 0,0001		0,07 [0,04; 0,13]	-56,8 % [-66,2 %; -47,5 %]
	65-74	32 / 39 (82,1 %)	7 / 30 (23,3 %)	0,28 [0,15; 0,55]	0,0002	0,979	0,07 [0,02; 0,22]	-58,7 % [-78,1 %; -39,4 %]
	≥ 75	5 / 6 (83,3 %)	3 / 10 (30,0 %)	0,36 [0,13; 0,99]	0,0479		0,09 [0,01; 1,08]	-53,3 % [-94,5 %; -12,2 %]
Rasse	Kaukasisch	121 / 145 (83,4 %)	33 / 128 (25,8 %)	0,31 [0,23; 0,42]	< 0,0001		0,07 [0,04; 0,12]	-57,7 % [-67,4 %; -48,0 %]
	Asiatisch	22 / 30 (73,3 %)	9 / 39 (23,1 %)	0,32 [0,17; 0,58]	0,0002	0,7599	0,11 [0,04; 0,33]	-50,3 % [-70,9 %; -29,6 %]
	Weitere	13 / 16 (81,3 %)	5 / 23 (21,7 %)	0,27 [0,12; 0,60]	0,0014		0,06 [0,01; 0,32]	-59,5 % [-85,0 %; -34,0 %]
Region	USA	69 / 77 (89,6 %)	13 / 70 (18,6 %)	0,21 [0,13; 0,34]	< 0,0001		0,03 [0,01; 0,07]	-71,0 % [-82,4 %; -59,7 %]
	West-Europa	40 / 53 (75,5 %)	14 / 57 (24,6 %)	0,33 [0,20; 0,53]	<0,0001		0,11 [0,04; 0,25]	-50,9 % [-67,0 %; -34,8 %]
	Asien	18 / 26 (69,2 %)	6 / 32 (18,8 %)	0,27 [0,13; 0,58]	0,0008	0,0467	0,10 [0,03; 0,35]	-50,5 % [-72,8 %; -28,2 %]
	Weitere	29 / 35 (82,9 %)	14 / 31 (45,2 %)	0,55 [0,36; 0,83]	0,0043		0,17 [0,06; 0,53]	-37,7 % [-59,2 %; -16,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	106 / 134 (79,1 %)	28 / 122 (23,0 %)	0,29 [0,21; 0,41]	< 0,0001		0,08 [0,04; 0,14]	-56,2 % [-66,3 %; -46,0 %]
	Nicht-viszeral	50 / 57 (87,7 %)	19 / 68 (27,9 %)	0,32 [0,22; 0,47]	< 0,0001	0,5119	0,05 [0,02; 0,14]	-59,8 % [-73,4 %; -46,1 %]
Nausea								
Altersgruppe	< 65	74 / 146 (50,7 %)	72 / 150 (48,0 %)	0,95 [0,75; 1,19]	0,6442	0,0114	0,90 [0,57; 1,42]	-2,7 % [-14,1 %; 8,7 %]
	≥ 65	26 / 45 (57,8 %)	10 / 40 (25,0 %)	0,43 [0,24; 0,78]	0,0055		0,24 [0,10; 0,62]	-32,8 % [-52,5 %; -13,1 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Altersgruppe	< 65	74 / 146 (50,7 %)	72 / 150 (48,0 %)	0,95 [0,75; 1,19]	0,6442		0,90 [0,57; 1,42]	-2,7 % [-14,1 %; 8,7 %]
	65-74	22 / 39 (56,4 %)	5 / 30 (16,7 %)	0,30 [0,13; 0,69]	0,0048		0,16 [0,05; 0,49]	-39,7 % [-60,2 %; -19,2 %]
	≥ 75	4 / 6 (66,7 %)	5 / 10 (50,0 %)	0,75 [0,32; 1,74]	0,5017	0,0122	0,50 [0,06; 4,09]	-16,7 % [-65,5 %; 32,2 %]
Rasse	Kaukasisch	76 / 145 (52,4 %)	60 / 128 (46,9 %)	0,89 [0,70; 1,14]	0,3637		0,80 [0,50; 1,29]	-5,5 % [-17,4 %; 6,3 %]
	Asiatisch	12 / 30 (40,0 %)	14 / 39 (35,9 %)	0,90 [0,49; 1,65]	0,7266	0,1132	0,84 [0,32; 2,24]	-4,1 % [-27,2 %; 19,0 %]
	Weitere	12 / 16 (75,0 %)	8 / 23 (34,8 %)	0,46 [0,25; 0,87]	0,0163		0,18 [0,04; 0,74]	-40,2 % [-69,0 %; -11,4 %]
Region	USA	52 / 77 (67,5 %)	32 / 70 (45,7 %)	0,68 [0,50; 0,91]	0,0104		0,41 [0,21; 0,79]	-21,8 % [-37,5 %; -6,1 %]
	West-Europa	20 / 53 (37,7 %)	26 / 57 (45,6 %)	1,21 [0,77; 1,89] 0,83 [0,53; 1,29] #	0,4059	0,1056	1,38 [0,65; 2,96]	7,9 % [-10,5 %; 26,2 %]
	Asien	11 / 26 (42,3 %)	13 / 32 (40,6 %)	0,96 [0,52; 1,77]	0,8969		0,93 [0,33; 2,67]	-1,7 % [-27,2 %; 23,8 %]
	Weitere	17 / 35 (48,6 %)	11 / 31 (35,5 %)	0,73 [0,41; 1,31]	0,2924		0,58 [0,22; 1,57]	-13,1 % [-36,7 %; 10,5 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	72 / 134 (53,7 %)	53 / 122 (43,4 %)	0,81 [0,63; 1,05]	0,104	0,7296	0,66 [0,40; 1,08]	-10,3 % [-22,5 %; 1,9 %]
	Nicht-viszeral	28 / 57 (49,1 %)	29 / 68 (42,6 %)	0,87 [0,59; 1,27]	0,468		0,77 [0,38; 1,56]	-6,5 % [-24,0 %; 11,0 %]
Fatigue								
Altersgruppe	< 65	45 / 146 (30,8 %)	65 / 150 (43,3 %)	1,41 [1,04; 1,91] 0,71 [0,52; 0,96] #	0,0282	0,2037	1,72 [1,07; 2,77]	12,5 % [1,6 %; 23,4 %]
	≥ 65	18 / 45 (40,0 %)	15 / 40 (37,5 %)	0,94 [0,55; 1,60]	0,8137		0,90 [0,38; 2,16]	-2,5 % [-23,2 %; 18,2 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+ Cap	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap	T-DM1 vs. Lap+Cap
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	p-Wert [a]		Odds Ratio OR [95 % KI]	Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
Altersgruppe	< 65	45 / 146 (30,8 %)	65 / 150 (43,3 %)	1,41 [1,04; 1,91] 0,71 [0,52; 0,96] #	0,0282	0,3023	1,72 [1,07; 2,77]	12,5 % [1,6 %; 23,4 %]
	65-74	14 / 39 (35,9 %)	9 / 30 (30,0 %)	0,84 [0,42; 1,66]	0,6097		0,77 [0,28; 2,12]	-5,9 % [-28,2 %; 16,4 %]
	≥ 75	4 / 6 (66,7 %)	6 / 10 (60,0 %)	0,90 [0,42; 1,92]	0,7856		0,75 [0,09; 6,23]	-6,7 % [-55,1 %; 41,8 %]
Rasse	Kaukasisch	44 / 145 (30,3 %)	57 / 128 (44,5 %)	1,47 [1,07; 2,01] 0,68 [0,50; 0,93] #	0,0164	0,1536	1,84 [1,12; 3,03]	14,2 % [2,8 %; 25,6 %]
	Asiatisch	8 / 30 (26,7 %)	11 / 39 (28,2 %)	1,06 [0,49; 2,30] 0,95 [0,43; 2,06] #	0,8874		1,08 [0,37; 3,14]	1,5 % [-19,7 %; 22,7 %]
	Weitere	11 / 16 (68,8 %)	12 / 23 (52,2 %)	0,76 [0,46; 1,27]	0,291		0,50 [0,13; 1,89]	-16,6 % [-47,1 %; 14,0 %]
Region	USA	42 / 77 (54,5 %)	45 / 70 (64,3 %)	1,18 [0,90; 1,54] 0,85 [0,65; 1,11] #	0,2303	0,5956	1,50 [0,77; 2,91]	9,7 % [-6,1 %; 25,5 %]
	West-Europa	7 / 53 (13,2 %)	16 / 57 (28,1 %)	2,13 [0,95; 4,76] 0,47 [0,21; 1,05] #	0,0666		2,56 [0,96; 6,85]	14,9 % [0,1 %; 29,7 %]
	Asien	6 / 26 (23,1 %)	7 / 32 (21,9 %)	0,95 [0,36; 2,48]	0,913		0,93 [0,27; 3,22]	-1,2 % [-22,8 %; 20,4 %]
	Weitere	8 / 35 (22,9 %)	12 / 31 (38,7 %)	1,69 [0,80; 3,60] 0,59 [0,28; 1,25] #	0,1702		2,13 [0,73; 6,21]	15,9 % [-6,2 %; 37,9 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	40 / 134 (29,9 %)	52 / 122 (42,6 %)	1,43 [1,03; 1,99] 0,70 [0,50; 0,98] #	0,0351	0,2458	1,75 [1,04; 2,92]	12,8 % [1,1 %; 24,5 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n/N (%)	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
	Nicht-viszeral	23 / 57 (40,4 %)	28 / 68 (41,2 %)	1,02 [0,67; 1,56] 0,98 [0,64; 1,50] #	0,9255		1,04 [0,51; 2,12]	0,8 % [-16,5 %; 18,1 %]
Hand-Fuß-Syndrom								
Altersgruppe	< 65	95 / 146 (65,1 %)	2 / 150 (1,3 %)	0,02 [0,01; 0,08]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,03]	-63,7 % [-71,7 %; -55,8 %]
	≥ 65	20 / 45 (44,4 %)	0 / 40 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,5106	n.e.	-44,4 % [-59,0 %; -29,9 %]
Altersgruppe	< 65	95 / 146 (65,1 %)	2 / 150 (1,3 %)	0,02 [0,01; 0,08]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,03]	-63,7 % [-71,7 %; -55,8 %]
	65-74	17 / 39 (43,6 %)	0 / 30 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,7998	n.e.	-43,6 % [-59,2 %; -28,0 %]
	≥ 75	3 / 6 (50,0 %)	0 / 10 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-50,0 % [-90,0 %; -10,0 %]
Rasse	Kaukasisch	81 / 145 (55,9 %)	1 / 128 (0,8 %)	0,01 [0,00; 0,10]	< 0,0001		0,01 [0,00; 0,05]	-55,1 % [-63,3 %; -46,9 %]
	Asiatisch	24 / 30 (80,0 %)	1 / 39 (2,6 %)	0,03 [0,01; 0,22]	0,0005		0,01 [0,00; 0,06]	-77,4 % [-92,6 %; -62,3 %]
	Weitere	10 / 16 (62,5 %)	0 / 23 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,8	n.e.	-62,5 % [-86,2 %; -38,8 %]

Parameter	Subgruppe n-merkmal	Lapatinib + Capecitabin	Trastuzumab Emtansin	T-DM1 vs. Lap+Cap Relatives Risiko RR [95 % KI] RRR [95 % KI] #	T-DM1 vs. Lap+ Cap p-Wert [a]	p-Wert für den Test auf Inter-aktion	T-DM1 vs. Lap+Cap Odds Ratio OR [95 % KI]	T-DM1 vs. Lap+Cap Absolute Risiko-reduktion ARR in % [95 % KI]
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)					
Region	USA	38 / 77 (49,4 %)	0 / 70 (0,0 %)	n.e.	n.e.	0,5787	n.e.	-49,4 % [-60,5 %; -38,2 %]
	West-Europa	32 / 53 (60,4 %)	1 / 57 (1,8 %)	0,03 [0,00; 0,21]	0,0004		0,01 [0,00; 0,09]	-58,6 % [-72,2 %; -45,0 %]
	Asien	21 / 26 (80,8 %)	1 / 32 (3,1 %)	0,04 [0,01; 0,27]	0,001		0,01 [0,00; 0,07]	-77,6 % [-93,9 %; -61,3 %]
	Weitere	24 / 35 (68,6 %)	0 / 31 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-68,6 % [-84,0 %; -53,2 %]
Art der Erkrankung	Viszeral*	80 / 134 (59,7 %)	2 / 122 (1,6 %)	0,03 [0,01; 0,11]	< 0,0001	0,1759	0,01 [0,00; 0,05]	-58,1 % [-66,7 %; -49,5 %]
	Nicht-viszeral	35 / 57 (61,4 %)	0 / 68 (0,0 %)	n.e.	n.e.		n.e.	-61,4 % [-74,0 %; -48,8 %]

a: Der p-Wert wurde mittels Wald Test für RR ungleich 1 berechnet. *Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss.

Datenquelle: zusätzliche Analysen, *SAP*. [79]

p-Wert der Interaktion wurde unstratifiziert mittels *Likelihood-Ratio test for interaction with treatment effect in a logistic model* bestimmt.

n=Anzahl Patienten mit Ereignis; N=Anzahl Patienten in Subgruppe.

Das Auftreten mehrerer unerwünschter Ereignisse bei einem Patient wurde nur einmal gezählt, und zwar nur jenes mit dem höchstem NCI-CTCAE Grad.

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko.

Tabelle 4-175: Zeitadjustierte Sicherheitsauswertung der Subgruppen der **Teilpopulation 2 (Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung)** für die ausgewählten unerwünschten Ereignisse während der Behandlungszeit aus randomisierter, kontrollierter Studie EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt Juli 2012)

Parameter	**Subgruppen-merkmal**	**Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)**		**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)**	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Anzahl Ereignisse/Patientenjahre**	**Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**
Hepatotoxizität					
Altersgruppe	< 65	124 / 101,91	121,7 [101,2; 145,1]	275 / 137,27	200,3 [177,4; 225,5]
	≥ 65	25 / 31,42	79,6 [51,5; 117,5]	36 / 23,92	150,5 [105,4; 208,4]
Altersgruppe	< 65	124 / 101,91	121,7 [101,2; 145,1]	275 / 137,27	200,3 [177,4; 225,5]
	65-74	17 / 26,22	64,8 [37,8; 103,8]	27 / 19,01	142,0 [93,6; 206,7]
	≥ 75	8 / 5,20	153,8 [66,4; 303,0]	9 / 4,91	183,4 [83,9; 348,2]
Rasse	Kaukasisch	111 / 97,22	114,2 [93,9; 137,5]	195 / 107,86	180,8 [156,3; 208,0]
	Asiatisch	23 / 28,18	81,6 [51,8; 122,5]	69 / 30,89	223,4 [173,8; 282,7]
	Weitere	15 / 7,93	189,1 [105,8; 311,8]	47 / 22,43	209,5 [153,9; 278,6]
Region	USA	62 / 44,91	138,1 [105,9; 177,0]	130 / 55,75	233,2 [194,8; 276,9]
	West-Europa	24 / 36,28	66,2 [42,4; 98,4]	94 / 49,40	190,3 [153,8; 232,9]
	Asien	23 / 25,07	91,8 [58,2; 137,7]	69 / 28,09	245,6 [191,1; 310,8]
	Weitere	40 / 27,08	147,7 [105,5; 201,1]	18 / 27,95	64,4 [38,2; 101,8]
Art der Erkrankung	Viszeral*	99 / 84,12	117,7 [95,7; 143,3]	183 / 102,51	178,5 [153,6; 206,3]
	Nicht-viszeral	50 / 49,21	101,6 [75,4; 134,0]	128 / 58,67	218,2 [182,0; 259,4]
Kardiale Dysfunktion					
Altersgruppe	< 65	3 / 101,91	2,9 [0,6; 8,6]	1 / 137,27	0,7 [0,0; 4,1]
	≥ 65	1 / 31,42	3,2 [0,1; 17,7]	0 / 23,92	0,0 [0,0; 15,4]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Altersgruppe	< 65	3 / 101,91	2,9 [0,6; 8,6]	1 / 137,27	0,7 [0,0; 4,1]
	65-74	0 / 26,22	0,0 [0,0; 14,1]	0 / 19,01	0,0 [0,0; 19,4]
	≥ 75	1 / 5,20	19,2 [0,5; 107,1]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]
Rasse	Kaukasisch	3 / 97,22	3,1 [0,6; 9,0]	1 / 107,86	0,9 [0,0; 5,2]
	Asiatisch	1 / 28,18	3,6 [0,1; 19,8]	0 / 30,89	0,0 [0,0; 11,9]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	0 / 22,43	0,0 [0,0; 16,4]
Region	USA	3 / 44,91	6,7 [1,4; 19,5]	1 / 55,75	1,8 [0,1; 10,0]
	West-Europa	0 / 36,28	0,0 [0,0; 10,2]	0 / 49,40	0,0 [0,0; 7,5]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	0 / 28,09	0,0 [0,0; 13,1]
	Weitere	1 / 27,08	3,7 [0,1; 20,6]	0 / 27,95	0,0 [0,0; 13,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	1 / 84,12	1,2 [0,0; 6,6]	1 / 102,51	1,0 [0,0; 5,4]
	Nicht-viszeral	3 / 49,21	6,1 [1,3; 17,8]	0 / 58,67	0,0 [0,0; 6,3]
Periphere Neuropathie					
Altersgruppe	< 65	59 / 101,91	57,9 [44,1; 74,7]	62 / 137,27	45,2 [34,6; 57,9]
	≥ 65	8 / 31,42	25,5 [11,0; 50,2]	15 / 23,92	62,7 [35,1; 103,5]
Altersgruppe	< 65	59 / 101,91	57,9 [44,1; 74,7]	62 / 137,27	45,2 [34,6; 57,9]
	65-74	6 / 26,22	22,9 [8,4; 49,8]	11 / 19,01	57,9 [28,9; 103,5]
	≥ 75	2 / 5,20	38,5 [4,7; 138,9]	4 / 4,91	81,5 [22,2; 208,8]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	47 / 97,22	48,3 [35,5; 64,3]	50 / 107,86	46,4 [34,4; 61,1]
	Asiatisch	6 / 28,18	21,3 [7,8; 46,4]	8 / 30,89	25,9 [11,2; 51,0]
	Weitere	14 / 7,93	176,5 [96,5; 296,1]	19 / 22,43	84,7 [51,0; 132,3]
Region	USA	36 / 44,91	80,2 [56,1; 111,0]	33 / 55,75	59,2 [40,8; 83,1]
	West-Europa	17 / 36,28	46,9 [27,3; 75,0]	22 / 49,40	44,5 [27,9; 67,4]
	Asien	6 / 25,07	23,9 [8,8; 52,1]	8 / 28,09	28,5 [12,3; 56,1]
	Weitere	8 / 27,08	29,5 [12,8; 58,2]	14 / 27,95	50,1 [27,4; 84,1]
Art der Erkrankung	Viszeral*	54 / 84,12	64,2 [48,2; 83,8]	59 / 102,51	57,6 [43,8; 74,2]
	Nicht-viszeral	13 / 49,21	26,4 [14,1; 45,2]	18 / 58,67	30,7 [18,2; 48,5]
Thrombozytopenie					
Altersgruppe	< 65	8 / 101,91	7,9 [3,4; 15,5]	220 / 137,27	160,3 [139,8; 182,9]
	≥ 65	0 / 31,42	0,0 [0,0; 11,7]	58 / 23,92	242,5 [184,2; 313,5]
Altersgruppe	< 65	8 / 101,91	7,9 [3,4; 15,5]	220 / 137,27	160,3 [139,8; 182,9]
	65-74	0 / 26,22	0,0 [0,0; 14,1]	45 / 19,01	236,7 [172,7; 316,8]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	13 / 4,91	265,0 [141,1; 453,1]
Rasse	Kaukasisch	8 / 97,22	8,2 [3,6; 16,2]	142 / 107,86	131,7 [110,9; 155,2]
	Asiatisch	0 / 28,18	0,0 [0,0; 13,1]	103 / 30,89	333,5 [272,2; 404,5]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	33 / 22,43	147,1 [101,3; 206,6]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Region	USA	4 / 44,91	8,9 [2,4; 22,8]	84 / 55,75	150,7 [120,2; 186,6]
	West-Europa	2 / 36,28	5,5 [0,7; 19,9]	72 / 49,40	145,8 [114,1; 183,6]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	85 / 28,09	302,6 [241,7; 374,1]
	Weitere	2 / 27,08	7,4 [0,9; 26,7]	37 / 27,95	132,4 [93,2; 182,5]
Art der Erkrankung	Viszeral*	6 / 84,12	7,1 [2,6; 15,5]	178 / 102,51	173,6 [149,1; 201,1]
	Nicht-viszeral	2 / 49,21	4,1 [0,5; 14,7]	100 / 58,67	170,5 [138,7; 207,3]
Blutungen					
Altersgruppe	< 65	50 / 101,91	49,1 [36,4; 64,7]	107 / 137,27	78,0 [63,9; 94,2]
	≥ 65	8 / 31,42	25,5 [11,0; 50,2]	21 / 23,92	87,8 [54,4; 134,2]
Altersgruppe	< 65	50 / 101,91	49,1 [36,4; 64,7]	107 / 137,27	78,0 [63,9; 94,2]
	65-74	8 / 26,22	30,5 [13,2; 60,1]	12 / 19,01	63,1 [32,6; 110,3]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	9 / 4,91	183,4 [83,9; 348,2]
Rasse	Kaukasisch	43 / 97,22	44,2 [32,0; 59,6]	81 / 107,86	75,1 [59,6; 93,3]
	Asiatisch	8 / 28,18	28,4 [12,3; 56,0]	38 / 30,89	123,0 [87,1; 168,9]
	Weitere	7 / 7,93	88,2 [35,5; 181,8]	9 / 22,43	40,1 [18,3; 76,2]
Region	USA	13 / 44,91	29,0 [15,4; 49,5]	38 / 55,75	68,2 [48,2; 93,6]
	West-Europa	17 / 36,28	46,9 [27,3; 75,0]	29 / 49,40	58,7 [39,3; 84,3]
	Asien	8 / 25,07	31,9 [13,8; 62,9]	32 / 28,09	113,9 [77,9; 160,8]
	Weitere	20 / 27,08	73,9 [45,1; 114,1]	29 / 27,95	103,8 [69,5; 149,0]
Art der Erkrankung	Viszeral*	44 / 84,12	52,3 [38,0; 70,2]	92 / 102,51	89,7 [72,4; 110,1]
	Nicht-viszeral	14 / 49,21	28,5 [15,6; 47,7]	36 / 58,67	61,4 [43,0; 85,0]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Infusionsbedingte Reaktionen u. Empfindlichkeitsreaktionen					
Altersgruppe	< 65	0 / 101,91	0,0 [0,0; 3,6]	6 / 137,27	4,4 [1,6; 9,5]
	≥ 65	0 / 31,42	0,0 [0,0; 11,7]	1 / 23,92	4,2 [0,1; 23,3]
Altersgruppe	< 65	0 / 101,91	0,0 [0,0; 3,6]	6 / 137,27	4,4 [1,6; 9,5]
	65-74	0 / 26,22	0,0 [0,0; 14,1]	1 / 19,01	5,3 [0,1; 29,3]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]
Rasse	Kaukasisch	0 / 97,22	0,0 [0,0; 3,8]	5 / 107,86	4,6 [1,5; 10,8]
	Asiatisch	0 / 28,18	0,0 [0,0; 13,1]	1 / 30,89	3,2 [0,1; 18,0]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	1 / 22,43	4,5 [0,1; 24,8]
Region	USA	0 / 44,91	0,0 [0,0; 8,2]	4 / 55,75	7,2 [2,0; 18,4]
	West-Europa	0 / 36,28	0,0 [0,0; 10,2]	1 / 49,40	2,0 [0,1; 11,3]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	1 / 28,09	3,6 [0,1; 19,8]
	Weitere	0 / 27,08	0,0 [0,0; 13,6]	1 / 27,95	3,6 [0,1; 19,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 84,12	0,0 [0,0; 4,4]	5 / 102,51	4,9 [1,6; 11,4]
	Nicht-viszeral	0 / 49,21	0,0 [0,0; 7,5]	2 / 58,67	3,4 [0,4; 12,3]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Pneumonitis					
Altersgruppe	< 65	0 / 101,91	0,0 [0,0; 3,6]	4 / 137,27	2,9 [0,8; 7,5]
	≥ 65	0 / 31,42	0,0 [0,0; 11,7]	1 / 23,92	4,2 [0,1; 23,3]
Altersgruppe	< 65	0 / 101,91	0,0 [0,0; 3,6]	4 / 137,27	2,9 [0,8; 7,5]
	65-74	0 / 26,22	0,0 [0,0; 14,1]	1 / 19,01	5,3 [0,1; 29,3]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]
Rasse	Kaukasisch	0 / 97,22	0,0 [0,0; 3,8]	4 / 107,86	3,7 [1,0; 9,5]
	Asiatisch	0 / 28,18	0,0 [0,0; 13,1]	1 / 30,89	3,2 [0,1; 18,0]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	0 / 22,43	0,0 [0,0; 16,4]
Region	USA	0 / 44,91	0,0 [0,0; 8,2]	2 / 55,75	3,6 [0,4; 13,0]
	West-Europa	0 / 36,28	0,0 [0,0; 10,2]	2 / 49,40	4,1 [0,5; 14,6]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	1 / 28,09	3,6 [0,1; 19,8]
	Weitere	0 / 27,08	0,0 [0,0; 13,6]	0 / 27,95	0,0 [0,0; 13,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	0 / 84,12	0,0 [0,0; 4,4]	3 / 102,51	2,9 [0,6; 8,6]
	Nicht-viszeral	0 / 49,21	0,0 [0,0; 7,5]	2 / 58,67	3,4 [0,4; 12,3]
Hypokaliämie					
Altersgruppe	< 65	32 / 101,91	31,4 [21,5; 44,3]	31 / 137,27	22,6 [15,3; 32,1]
	≥ 65	9 / 31,42	28,6 [13,1; 54,4]	13 / 23,92	54,4 [28,9; 93,0]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Altersgruppe	< 65	32 / 101,91	31,4 [21,5; 44,3]	31 / 137,27	22,6 [15,3; 32,1]
	65-74	6 / 26,22	22,9 [8,4; 49,8]	12 / 19,01	63,1 [32,6; 110,3]
	≥ 75	3 / 5,20	57,7 [11,9; 168,5]	1 / 4,91	20,4 [0,5; 113,6]
Rasse	Kaukasisch	36 / 97,22	37,0 [25,9; 51,3]	29 / 107,86	26,9 [18,0; 38,6]
	Asiatisch	2 / 28,18	7,1 [0,9; 25,6]	7 / 30,89	22,7 [9,1; 46,7]
	Weitere	3 / 7,93	37,8 [7,8; 110,5]	8 / 22,43	35,7 [15,4; 70,3]
Region	USA	29 / 44,91	64,6 [43,3; 92,7]	26 / 55,75	46,6 [30,5; 68,3]
	West-Europa	2 / 36,28	5,5 [0,7; 19,9]	11 / 49,40	22,3 [11,1; 39,9]
	Asien	2 / 25,07	8,0 [1,0; 28,8]	7 / 28,09	24,9 [10,0; 51,3]
	Weitere	8 / 27,08	29,5 [12,8; 58,2]	0 / 27,95	0,0 [0,0; 13,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	28 / 84,12	33,3 [22,1; 48,1]	30 / 102,51	29,3 [19,7; 41,8]
	Nicht-viszeral	13 / 49,21	26,4 [14,1; 45,2]	14 / 58,67	23,9 [13,1; 40,0]
Nierenerkrankungen					
Altersgruppe	< 65	14 / 101,91	13,7 [7,5; 23,1]	9 / 137,27	6,6 [3,0; 12,5]
	≥ 65	5 / 31,42	15,9 [5,2; 37,1]	3 / 23,92	12,5 [2,6; 36,7]
Altersgruppe	< 65	14 / 101,91	13,7 [7,5; 23,1]	9 / 137,27	6,6 [3,0; 12,5]
	65-74	5 / 26,22	19,1 [6,2; 44,5]	2 / 19,01	10,5 [1,3; 38,0]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	1 / 4,91	20,4 [0,5; 113,6]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	14 / 97,22	14,4 [7,9; 24,2]	8 / 107,86	7,4 [3,2; 14,6]
	Asiatisch	2 / 28,18	7,1 [0,9; 25,6]	2 / 30,89	6,5 [0,8; 23,4]
	Weitere	3 / 7,93	37,8 [7,8; 110,5]	2 / 22,43	8,9 [1,1; 32,2]
Region	USA	7 / 44,91	15,6 [6,3; 32,1]	5 / 55,75	9,0 [2,9; 20,9]
	West-Europa	9 / 36,28	24,8 [11,3; 47,1]	4 / 49,40	8,1 [2,2; 20,7]
	Asien	2 / 25,07	8,0 [1,0; 28,8]	2 / 28,09	7,1 [0,9; 25,7]
	Weitere	1 / 27,08	3,7 [0,1; 20,6]	1 / 27,95	3,6 [0,1; 19,9]
Art der Erkrankung	Viszeral*	13 / 84,12	15,5 [8,2; 26,4]	7 / 102,51	6,8 [2,8; 14,1]
	Nicht-viszeral	6 / 49,21	12,2 [4,5; 26,5]	5 / 58,67	8,5 [2,8; 19,9]
Sehstörungen					
Altersgruppe	< 65	3 / 101,91	2,9 [0,6; 8,6]	11 / 137,27	8,0 [4,0; 14,3]
	≥ 65	1 / 31,42	3,2 [0,1; 17,7]	3 / 23,92	12,5 [2,6; 36,7]
Altersgruppe	< 65	3 / 101,91	2,9 [0,6; 8,6]	11 / 137,27	8,0 [4,0; 14,3]
	65-74	1 / 26,22	3,8 [0,1; 21,3]	2 / 19,01	10,5 [1,3; 38,0]
	≥ 75	0 / 5,20	0,0 [0,0; 70,9]	1 / 4,91	20,4 [0,5; 113,6]
Rasse	Kaukasisch	4 / 97,22	4,1 [1,1; 10,5]	11 / 107,86	10,2 [5,1; 18,3]
	Asiatisch	0 / 28,18	0,0 [0,0; 13,1]	2 / 30,89	6,5 [0,8; 23,4]
	Weitere	0 / 7,93	0,0 [0,0; 46,5]	1 / 22,43	4,5 [0,1; 24,8]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Region	USA	2 / 44,91	4,5 [0,5; 16,1]	7 / 55,75	12,6 [5,1; 25,9]
	West-Europa	0 / 36,28	0,0 [0,0; 10,2]	3 / 49,40	6,1 [1,3; 17,8]
	Asien	0 / 25,07	0,0 [0,0; 14,7]	1 / 28,09	3,6 [0,1; 19,8]
	Weitere	2 / 27,08	7,4 [0,9; 26,7]	3 / 27,95	10,7 [2,2; 31,4]
Art der Erkrankung	Viszeral*	3 / 84,12	3,6 [0,7; 10,4]	10 / 102,51	9,8 [4,7; 17,9]
	Nicht-viszeral	1 / 49,21	2,0 [0,1; 11,3]	4 / 58,67	6,8 [1,9; 17,5]
Diarrhö					
Altersgruppe	< 65	366 / 101,91	359,1 [323,3; 397,9]	57 / 137,27	41,5 [31,5; 53,8]
	≥ 65	119 / 31,42	378,7 [313,8; 453,2]	14 / 23,92	58,5 [32,0; 98,2]
Altersgruppe	< 65	366 / 101,91	359,1 [323,3; 397,9]	57 / 137,27	41,5 [31,5; 53,8]
	65-74	101 / 26,22	385,2 [313,8; 468,1]	11 / 19,01	57,9 [28,9; 103,5]
	≥ 75	18 / 5,20	346,0 [205,1; 546,9]	3 / 4,91	61,2 [12,6; 178,7]
Rasse	Kaukasisch	363 / 97,22	373,4 [336,0; 413,8]	45 / 107,86	41,7 [30,4; 55,8]
	Asiatisch	68 / 28,18	241,4 [187,4; 306,0]	13 / 30,89	42,1 [22,4; 72,0]
	Weitere	54 / 7,93	680,6 [511,3; 888,0]	13 / 22,43	58,0 [30,9; 99,1]
Region	USA	172 / 44,91	383,0 [327,9; 444,7]	19 / 55,75	34,1 [20,5; 53,2]
	West-Europa	138 / 36,28	380,4 [319,6; 449,4]	17 / 49,40	34,4 [20,1; 55,1]
	Asien	59 / 25,07	235,4 [179,2; 303,6]	7 / 28,09	24,9 [10,0; 51,3]
	Weitere	116 / 27,08	428,4 [354,0; 513,8]	28 / 27,95	100,2 [66,6; 144,8]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Art der Erkrankung	Viszeral*	325 / 84,12	386,4 [345,5; 430,7]	47 / 102,51	45,9 [33,7; 61,0]
	Nicht-viszeral	160 / 49,21	325,1 [276,7; 379,6]	24 / 58,67	40,9 [26,2; 60,9]
Nausea					
Altersgruppe	< 65	136 / 101,91	133,5 [112,0; 157,9]	192 / 137,27	139,9 [120,8; 161,1]
	≥ 65	49 / 31,42	156,0 [115,4; 206,2]	20 / 23,92	83,6 [51,1; 129,2]
Altersgruppe	< 65	136 / 101,91	133,5 [112,0; 157,9]	192 / 137,27	139,9 [120,8; 161,1]
	65-74	43 / 26,22	164,0 [118,7; 220,9]	14 / 19,01	73,7 [40,3; 123,6]
	≥ 75	6 / 5,20	115,3 [42,3; 251,1]	6 / 4,91	122,3 [44,9; 266,2]
Rasse	Kaukasisch	134 / 97,22	137,8 [115,5; 163,2]	168 / 107,86	155,8 [133,1; 181,2]
	Asiatisch	23 / 28,18	81,6 [51,8; 122,5]	23 / 30,89	74,5 [47,2; 111,7]
	Weitere	28 / 7,93	352,9 [234,5; 510,0]	21 / 22,43	93,6 [57,9; 143,1]
Region	USA	86 / 44,91	191,5 [153,2; 236,5]	86 / 55,75	154,3 [123,4; 190,5]
	West-Europa	36 / 36,28	99,2 [69,5; 137,4]	70 / 49,40	141,7 [110,5; 179,0]
	Asien	22 / 25,07	87,8 [55,0; 132,9]	21 / 28,09	74,8 [46,3; 114,3]
	Weitere	41 / 27,08	151,4 [108,7; 205,4]	35 / 27,95	125,2 [87,2; 174,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	142 / 84,12	168,8 [142,2; 199,0]	134 / 102,51	130,7 [109,5; 154,8]
	Nicht-viszeral	43 / 49,21	87,4 [63,2; 117,7]	78 / 58,67	133,0 [105,1; 165,9]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Fatigue					
Altersgruppe	< 65	75 / 101,91	73,6 [57,9; 92,3]	119 / 137,27	86,7 [71,8; 103,7]
	≥ 65	37 / 31,42	117,8 [82,9; 162,3]	34 / 23,92	142,2 [98,5; 198,7]
Altersgruppe	< 65	75 / 101,91	73,6 [57,9; 92,3]	119 / 137,27	86,7 [71,8; 103,7]
	65-74	26 / 26,22	99,2 [64,8; 145,3]	20 / 19,01	105,2 [64,3; 162,5]
	≥ 75	11 / 5,20	211,5 [105,6; 378,4]	14 / 4,91	285,4 [156,0; 478,8]
Rasse	Kaukasisch	82 / 97,22	84,3 [67,1; 104,7]	122 / 107,86	113,1 [93,9; 135,1]
	Asiatisch	12 / 28,18	42,6 [22,0; 74,4]	14 / 30,89	45,3 [24,8; 76,1]
	Weitere	18 / 7,93	226,9 [134,5; 358,5]	17 / 22,43	75,8 [44,1; 121,3]
Region	USA	80 / 44,91	178,1 [141,3; 221,7]	89 / 55,75	159,7 [128,2; 196,5]
	West-Europa	9 / 36,28	24,8 [11,3; 47,1]	28 / 49,40	56,7 [37,7; 81,9]
	Asien	10 / 25,07	39,9 [19,1; 73,4]	9 / 28,09	32,0 [14,7; 60,8]
	Weitere	13 / 27,08	48,0 [25,6; 82,1]	27 / 27,95	96,6 [63,7; 140,6]
Art der Erkrankung	Viszeral*	71 / 84,12	84,4 [65,9; 106,5]	110 / 102,51	107,3 [88,2; 129,3]
	Nicht-viszeral	41 / 49,21	83,3 [59,8; 113,0]	43 / 58,67	73,3 [53,0; 98,7]
Hand-Fuß-Syndrom					
Altersgruppe	< 65	261 / 101,91	256,1 [226,0; 289,1]	1 / 137,27	0,7 [0,0; 4,1]
	≥ 65	71 / 31,42	226,0 [176,5; 285,0]	0 / 23,92	0,0 [0,0; 15,4]
Altersgruppe	< 65	261 / 101,91	256,1 [226,0; 289,1]	1 / 137,27	0,7 [0,0; 4,1]
	65-74	61 / 26,22	232,7 [178,0; 298,9]	0 / 19,01	0,0 [0,0; 19,4]
	≥ 75	10 / 5,20	192,2 [92,2; 353,5]	0 / 4,91	0,0 [0,0; 75,2]

Parameter	Subgruppen-merkmal	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten)		Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten)	
		Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	Anzahl Ereignisse/Patientenjahre	Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson
Rasse	Kaukasisch	232 / 97,22	238,6 [208,9; 271,4]	0 / 107,86	0,0 [0,0; 3,4]
	Asiatisch	73 / 28,18	259,1 [203,1; 325,8]	1 / 30,89	3,2 [0,1; 18,0]
	Weitere	27 / 7,93	340,3 [224,3; 495,1]	0 / 22,43	0,0 [0,0; 16,4]
Region	USA	109 / 44,91	242,7 [199,3; 292,8]	0 / 55,75	0,0 [0,0; 6,6]
	West-Europa	82 / 36,28	226,0 [179,8; 280,6]	0 / 49,40	0,0 [0,0; 7,5]
	Asien	57 / 25,07	227,4 [172,2; 294,6]	1 / 28,09	3,6 [0,1; 19,8]
	Weitere	84 / 27,08	310,2 [247,4; 384,0]	0 / 27,95	0,0 [0,0; 13,2]
Art der Erkrankung	Viszeral*	221 / 84,12	262,7 [229,2; 299,7]	1 / 102,51	1,0 [0,0; 5,4]
	Nicht-viszeral	111 / 49,21	225,6 [185,6; 271,6]	0 / 58,67	0,0 [0,0; 6,3]

Datenquelle: zusätzliche Analysen. [79]

Es wurden alle unerwünschten Ereignisse gezählt, die bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme aufgetreten sind.

*Viszeral= Lunge, Leber, Aszites, Pleuraerguss; n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Teilpopulation 2 entsprechen weitgehend denen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien - Gesamtpopulation

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation:

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 32 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 5,8 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab eine HR von 0,65 (95 % KI [0,55; 0,77]; p < 0,0001), verbunden mit einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 6,4 Monate im Lap+Cap Arm auf 9,6 Monate im T-DM1 Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 30,8 % unter Lap+Cap auf 43,6 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0002).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 92,8 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,1 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 27,64 %, p <0,0001) und signifikant weniger Patienten eine moderate (0 % vs. 6 %) und schwerwiegende Diarrhö (0,4 % vs. 3.7 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis zur Symptomprogression war unter T-DM1 mit 7,1 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,6 Monate) (HR = 0,80; 95 % KI [0,67; 0,95]; p = 0,0121) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,12; 95 % KI [0,99; 1,27]; p = 0,078).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich für folgende Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil einer Therapie mit T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Patienten mit **Behandlungsabbruch wegen UE**: 7,1 % (n = 35 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 12,3 % (n = 60 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,58; 95 % KI [0,39; 0,865]; p = 0,0074). Gründe für einen Therapieabbruch waren bei T-DM1 vorwiegend Laborwertveränderungen (Thrombozytopenie und erhöhte AST-Werte). Unter Lap+Cap wurde die Therapie vor allem wegen gastrointestinaler Ereignisse (Diarrhö und Erbrechen) oder aufgrund von Hautreaktionen (Hand-Fuß-Syndrom) abgebrochen (CSR 01/2013 S.51). Der patientenrelevante Vorteil der T-DM1-Therapie zeigt sich auch darin, dass im T-DM1 Behandlungsarm (5,5 %) die Therapie seltener auf Wunsch des Patienten abgebrochen wurde als im Lap+Cap Behandlungsarm (9,7 %; CSR Addendum S.582).

- Patienten mit **UE ³ Grad 3**: 44,5 % (n = 218 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 59,6 % (n = 291 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 % KI [0,66; 0,84]; p < 0,0001). Das absolute Risiko unter der Therapie mit T-DM1 ein UE ≥ Grad 3 zu entwickeln war 15,1 % geringer als unter Lap+Cap. Die häufigsten UE ≥ Grad 3 unter der Therapie mit T-DM1 waren Thrombozytopenien (13,9 % unter T-DM1 vs. 0,4 % unter Lap+Cap); unter Lap+Cap traten am häufigsten Diarrhöen auf (20,9 % unter Lap+Cap vs. 1,8 % unter T-DM1) und Hand-Fuß-Syndrom auf (17,6 % vs.. 0 %; Tabelle 19 und S. 752 aus CSR 01/2013). Diese schweren Ereignisse führten gleichzeitig auch am häufigsten zu einem Behandlungsabbruch im jeweiligen Therapiearm (siehe CSR 01/2013 S.51).

- Patienten mit **UE Grad 3**: 37,3 % (n = 183 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 53,1 % (n = 259 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,70; 95 % KI [0,61; 0,81]; p < 0,0001). Das absolute Risiko ein UE Grad 3 zu erleiden war unter der Therapie mit T-DM1 um 15,7 % geringer als unter Lap+Cap.

Hinsichtlich der Endpunkte **Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen**, **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE NCI-CTCAE Grad 4 sowie Grad 5** zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil von T-DM1 und Lap+Cap.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Ausgewählte unerwünschte Ereignisse

Bei folgenden ausgewählten unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Die Inzidenz einer **Hepatotoxizität** lag unter T-DM1 bei 32,4 % gegenüber 26,2 % unter Lap+Cap (RR 1,24; 95 % KI [1,02; 1,51]; p = 0,0335). Die meisten Leberschädigungen waren mild oder moderat. Fälle ≥ Grad 3 traten seltener auf (9,2 % T-DM vs. 5,5 % Lap+Cap). Die durch die Therapie mit T-DM1 hervorgerufenen Leberwerterhöhungen sind durch Dosisanpassungen in der Regel gut behandelbar und reversibel. Zudem sind entsprechende Veränderungen durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar. Das Auftreten einer NRH unter der T-DM1-Therapie ist Teil des Risk-Management-Plans. [130]

- **Periphere Neuropathien** wurden im T-DM1 Arm (127 Patienten oder 25,9 %) häufiger beobachtet als im Lap+Cap Arm (92 Patienten oder 18,9 %). Das Relative Risiko für diesen Vergleich liegt bei 1,375 (95 % KI [1,08; 1,74]; p = 0,0086. Die Mehrheit der Neuropathien war leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). 13 Patienten (2,7 %) entwickelten unter T-DM1 eine periphere Neuropathie ≥ Grad 3 im Vergleich zu 2 Patienten (0,4%) unter Lapatinib + Capecitabin. Periphere Neuropathien sind ein identifiziertes Risiko der T-DM1 Therapie, welche entsprechend überwacht werden sollten. [2;130] In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten Mammakarzinoms haben die peripheren Neuropathien auf das sehr günstige Nutzen-Risiko Profil von T-DM1 keinen Einfluss.

- Die Inzidenz für das Auftreten einer **Thrombozytopenie** lag unter T-DM1 bei 31,6 % vs. 3,3 % unter Lap+Cap (RR = 9,65; 95 % KI [5,86; 15,89], p < 0,0001). Die Mehrheit der Thrombozytopenien war leicht oder moderat. Thrombozytopenien ≥ Grad 3 wurden bei 14,9 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,4 % unter Lap+Cap beobachtet. Zudem traten die meisten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 vorübergehend auf und waren im Verlauf rückläufig, sodass bei den meisten Patienten keine Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen notwendig waren. Eine Thrombozytopenie ist durch regelmäßige Laborkontrollen frühzeitig erkennbar und meist reversibel.

- **Blutungen** traten unter der Therapie mit T-DM1 bei 33,3 % vs. 16,6 % der Patienten unter Lap+Cap auf (RR = 2,00; 95 % KI [1,58; 2,54], p < 0,0001). Darunter waren am häufigsten Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien. Diese waren meist leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (≥ Grad 3) traten in beiden Armen vergleichbar selten auf (2 % unter T-DM1 vs. 0,8 % Lap+Cap).

- Die Inzidenz einer **Sehstörung** lag unter T-DM1 bei 7,3 % vs. 2,3 % unter Lap+Cap (RR = 3,26; 95 % KI [1,68; 6,33]; p = 0,0005). Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Zudem musste bei keinem Patienten die Behandlung mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

- Die Inzidenz einer **Fatigue** betrug unter T-DM1 36,5 % gegenüber 28,3 % unter Lap+Cap (RR = 1,29; 95 % KI [1,08; 1,55]; p = 0,0062). Insgesamt waren auch hier

die meisten Ereignisse leicht oder moderat; Schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (2,2 % unter T-DM1 vs. 3,3 % unter Lap+Cap).

Bei folgenden ausgewählten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Mit einer Inzidenz von 24,9 % erlitten die Patienten unter Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 79,9 % der Patienten unter Therapie mit Lap+Cap (RR = 0,31; 95 % KI [0,27; 0,37]; p < 0,0001). Schwere (Grad 3) und damit besonders patientenrelevante Diarrhöen traten unter Lap+Cap bei 20,3 % der Patienten auf – im Vergleich zu 1,8 % unter T-DM1. Dieser Vorteil einer Therapie von T-DM1 wurde durch die patientenberichtete Darstellung der Schwere und Beeinträchtigung durch die Diarrhö bestätigt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3)

- Die Inzidenz ein **Hand-Fuß-Syndrom** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) unter Therapie zu entwickeln, betrug im T-DM1 Behandlungsarm 1,4 % und war damit statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 59,0 % unter Lap+Cap (RR = 0,02; 95 % KI [0,01; 0,05]; p < 0,0001). Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 17,4 % der Patienten auf – unter T-DM1 wurden keine berichtet. Bezüglich des patientenrelevanten Sicherheitsendpunkt Hand-Fuß-Syndrom zeigte sich ein deutlicher Vorteil der T-DM1 Therapie im Vergleich zu Lap+Cap.

Hinsichtlich der verbleibenden ausgewählten unerwünschten Ereignissen (**Kardiale Dysfunktion, Pneumonitis, Hypokaliämie, Nierenerkrankungen, Nausea**) ergab sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei T-DM1 selten auf (4,3 %), waren immer leicht oder moderat (Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Neben einer verbesserten Wirksamkeit wurde T-DM1 entwickelt, um die schweren und Therapie limitierenden UEs der systemischen Chemotherapie zu reduzieren. So zeigte sich besonders bei den patientenrelevanten UE Grad 3, UE ≥ Grad 3 sowie UE-bedingten Behandlungsabbrüchen ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 gegenüber Lap+Cap. Bei den Endpunkten UE, SUE, UE Grad 4 und 5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte in der Gesamtpopulation werden durch die Subgruppenanalysen bestätigt.

Insgesamt treten weniger signifikante Interaktionstests auf, als per Zufall erwartbar wären und die scheinbar auf eine Interaktion hindeuten. Für diese Ergebnisse, die formal in eine der beiden IQWiG-Kategorien für Interaktionstests fallen, sind auf Einzelvariablenebene in Kapitel 4.3.1.3.2 genannte Kriterien nur für die Subgruppe „Rasse“ erfüllt. Somit resultiert keine weitere Differenzierung des Zusatznutzens über einzelne Subgruppen.

Tabelle 4-176: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Gesamtpopulation

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Mortalität			
Gesamtüberleben	182 / 496 (36,7 %) 25,1 Monate [22,7; 28,0]	149 / 495 (30,1 %) 30,9 Monate [26,8; 34,3]	HR = 0,68 [0,55; 0,849] p = 0,0006
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC	304 / 496 (61,3 %) 6,4 Monate [5,7; 7,1]	265 / 495 (53,5 %) 9,6 Monate [8,25; 10,6]	HR = 0,65 [0,55; 0,77] p < 0,0001
Gesamtansprechrate	120 / 389 (30,8 %)	173 / 397 (43,6 %)	RR = 1,41 [1,17, 1,70] p = 0,0003
Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (Zyklus 8 Tag 1)	218/428 (50,9 %) Keine Diarrhö: 142 (65,1 %) Moderate Diarrhö: 13 (6,0%) schwerwiegende Diarrhö: 8 (3,7 %)	277/416 (66,6 %) Keine Diarrhö: 257 (92,8 %) Moderate Diarrhö: 0 (0%) schwerwiegende Diarrhö: 1 (0,4 %)	Absolute Differenzen Keine Diarrhö: 27,64 % [20,62; 34,66] Moderate Diarrhö: -5,96 % [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,31% [-5,9; -0,71]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Zeit bis zur Symptomprogression	257 / 445 (57,8 %) 4,6 Monate [4,1; 5,8]	246 / 450 (54,7 %) 7,1 Monate [5,6; 8,4]	HR = 0,80 [0,67; 0,95] p = 0,0121
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	220 / 445 (49,4 %)	249 / 450 (55,3 %)	RR = 1,12 [0,99; 1,27] p = 0,0782
Sicherheit			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	478 / 488 (98,0 %)	474 / 490 (96,7 %)	RR = 0,99 [0,97; 1.01] p = 0,2373
Patienten mit schwerwiegendem	95 / 488 (19,5 %)	86 / 490 (17,6 %)	RR = 0,90 [0,69; 1,17] p = 0,4407

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
unerwünschtem Ereignis			
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	60 / 488 (12,3 %)	35 / 490 (7,1 %)	RR = 0,58 [0,39; 0,865] p = 0,0074
Patienten mit UE ≥ Grad 3	291 / 488 (59,6 %)	218 / 490 (44,5 %)	RR = 0,75 [0,66; 0,84] p < 0,0001
Patienten mit UE Grad 3	259 / 488 (53,1 %)	183 / 490 (37,3 %)	RR = 0,70 [0,61; 0,81] p < 0,0001
Patienten mit UE Grad 4	27 / 488 (5,5 %)	32 / 490 (6,5 %)	RR = 1,18 [0,72; 1,94] p = 0,5128 RRR = 0,85 [0,52; 1,39] #
Patienten mit UE Grad 5	5 / 488 (1,0 %)	3 / 490 (0,6 %)	RR = 0,60 [0,14; 2,49] p = 0,4791
Ausgewählte UE			
Pat. mit Hepatotoxizität	128 / 488 (26,2 %)	159 / 490 (32,4 %)	RR = 1,24 [1,02; 1,51] p = 0,0335 RRR = 0,81 [0,66; 0,98] #
Pat. mit Kardialer Dysfunktion	12 / 488 (2,5 %)	5 / 490 (1,0 %)	RR = 0,42 [0,15; 1,17] p = 0,096
Pat. mit peripherer Neuropathie	92 / 488 (18,9 %)	127 / 490 (25,9 %)	RR = 1,375 [1,08, 1,74] p = 0,0086 RRR = 0,73 [0,57; 0,92] #
Pat. mit Thrombozytopenie	16 / 488 (3,3 %)	155 / 490 (31,6 %)	RR = 9,65 [5,86; 15,89] p < 0,0001 RRR = 0,10 [0,06; 0,17] #
Pat. mit Blutungen	81 / 488 (16,6 %)	163 / 490 (33,3 %)	RR = 2,00 [1,58; 2,54] p < 0,0001 RRR = 0,50 [0,39; 0,63] #
Pat. mit infusions-bedingten Reaktionen u. Überempfindlichkeits-reaktionen	0 / 488 (0,0 %)	21 / 490 (4,3 %)	n.e.
Pat. mit Pneumonitis	4 / 488 (0,8 %)	8 / 490 (1,6 %)	RR = 1,99 [0,60; 6,57] p = 0,2579 RRR = 0,50 [0,15; 1,66] #
Pat. mit Hypokaliämie	48 / 488 (9,8 %)	50 / 490 (10,2 %)	RR = 1,04 [0,71; 1,51] p = 0,848 RRR = 0,96 [0,66; 1,40] #
Pat. mit Nierenerkrankungen	28 / 488 (5,7 %)	23 / 490 (4,7 %)	RR = 0,82 [0,48; 1,40] p = 0,4637
Pat. mit Sehstörungen	11 / 488 (2,3 %)	36 / 490 (7,3 %)	RR = 3,26 [1,68, 6,33] p = 0,0005 RRR = 0,31 [0,16; 0,60] #

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Pat. mit Diarrhö	390 / 488 (79,9 %)	122 / 490 (24,9 %)	RR = 0,31 [0,27; 0,37] p < 0,0001
Pat. mit Nausea	221 / 488 (45,3 %)	196 / 490 (40,0 %)	RR = 0,88 [0,76; 1,02] p = 0,0953
Pat. mit Fatigue	138 / 488 (28,3 %)	179 / 490 (36,5 %)	RR = 1,29 [1,08; 1,55] p = 0,0062 RRR = 0,77 [0,64; 0,93] #
Pat. mit Hand-Fuß-Syndrom	288 / 488 (59,0 %)	7 / 490 (1,4 %)	RR = 0,02 [0,01; 0,05] p < 0,0001

Bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben basiert die Auswertung auf der ITT Population.

Bei der Gesamtansprechrate bezieht sich N auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30.

Bei den Lebensqualitätsendpunkten bezieht sich N auf die weiblichen Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle, siehe dazu auch Tabelle 4-39.

Bei den Sicherheitsendpunkten basiert die Auswertung auf der SAP (*Safety Analysis Population, as treated*).

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko

Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **Gesamtpopulation**

	Lapatinib + Capecitabin (N = 488 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	**Trastuzumab Emtansin (N = 490 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient HR [95 % KI]**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	2.446,2 [2.394,2; 2.499,1]	1.937,1 [1.895,5; 1.979,5]	1,14 [1,00; 1,30]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	39,6 [33,2; 46,8]	31,8 [26,7; 37,6]	0,79 [0,59; 1,06]
Behandlungsabbrüche wegen UE	23,0 [18,2; 28,7]	8,2 [5,7; 11,5]	0,48 [0,31; 0,72]
UE ≥ Grad 3	191,9 [177,5; 207,1]	123,7 [113,3; 134,7]	0,61 [0,51; 0,72]
UE Grad 3	177,9 [164,1; 192,6]	112,1 [102,3; 122,7]	0,61 [0,51; 0,73]
UE Grad 4	12,5 [9,1; 16,9]	10,8 [7,9; 14,5]	1,08 [0,66; 1,77]
UE Grad 5	1,5 [0,5; 3,4]	0,7 [0,2; 2,1]	0,42 [0,10; 1,79]
Ausgewählte UE			
Hepatotoxizität	111,5 [100,6; 123,3]	182,8 [170,2; 196,1]	1,30 [1,03; 1,64]
Kardiale Dysfunktion	4,1 [2,2; 6,8]	1,9 [0,8; 3,7]	0,35 [0,12; 1,00]
Periphere Neuropathie	45,4 [38,6; 53,1]	59,4 [52,3; 67,2]	1,32 [1,01; 1,73]
Thrombozytopenie	9,0 [6,1; 12,8]	138,5 [127,5; 150,2]	11,11 [6,64; 18,60]
Blutungen	33,2 [27,4; 39,9]	79,9 [71,6; 88,8]	1,95 [1,49; 2,55]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0,0 [0,0; 1,1]	5,4 [3,4; 8,1]	n.e.
Pneumonitis	1,2 [0,3; 3,0]	2,6 [1,3; 4,6]	1,70 [0,51; 5,68]
Hypokaliämie	24,8 [19,8; 30,6]	22,4 [18,1; 27,4]	0,97 [0,65; 1,44]
Nierenerkrankungen	9,3 [6,4; 13,2]	6,8 [4,6; 9,8]	0,74 [0,43; 1,29]
Sehstörungen	3,2 [1,6; 5,7]	10,1 [7,3; 13,6]	3,02 [1,53; 5,93]
Diarrhö	355,0 [335,3; 375,5]	42,9 [36,9; 49,6]	0,15 [0,12; 0,19]
Nausea	120,0 [108,7; 132,1]	105,8 [96,2; 116,0]	0,88 [0,72; 1,06]
Fatigue	70,5 [61,9; 79,9]	78,9 [70,7; 87,8]	1,39 [1,11; 1,73]
Hand-Fuß-Syndrom	253,6 [237,1; 271,0]	1,7 [0,7; 3,4]	0,01 [0,01; 0,03]

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

Die Teilpopulation 1 entspricht mit 302 Patienten im Lap+Cap Arm und 303 im T-DM1 Arm, also insgesamt 605 Patienten, folglich 61 % aller Patienten der EMILIA-Studie.

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 30 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,70; 95 % KI [0,53; 0,92]; p = 0,0098). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 7,2 Monate auf 30,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab ein HR von 0,69 (95 % KI [0,55; 0,85]; p < 0,0007), entsprechend einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 6,9 Monate im Lap+Cap-Arm auf 9,0 Monate im T-DM1-Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 31,6 % unter Lap+Cap auf 43,4 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0089).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 91,8 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,0 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 26,73 %, p <0,0001) und weniger Patienten eine moderate (0 % vs. 6,3 %) und schwerwiegende Diarrhö (0 % vs. 3,5 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis Symptomprogression war unter T-DM1 mit 5,7 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,9 Monate) (HR = 0,81; 95 % KI [0,65; 1,02]; p = 0,0723) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,05; 95 % KI [0,89; 1,22]; p = 0,5784).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das für die Gesamtpopulation beschriebene Sicherheitsprofil von T-DM1 spiegelt sich in der Teilpopulation „Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung“ wider. Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich für folgende Endpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil einer Therapie mit T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Patienten mit **UE Grad ³ 3:** 42,7 % (n = 128 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 57,9 % (n = 172 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,74; 95 % KI [0,63; 0,87]; p = 0,0002).

- Patienten mit **UE Grad 3:** 34,7 % (n = 104 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 51,5% (n = 153 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,67; 95 % KI [0,56; 0,81]; p < 0,0001).

Hinsichtlich der Endpunkte **Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen**, **SUE, Behandlungsabbruch wegen UE, UE NCI-CTCAE Grad 4 sowie UE Grad 5** zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil von T-DM1 und Lap+Cap.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Bei folgenden **ausgewählten unerwünschten Ereignissen** zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- **Periphere Neuropathien** wurden im T-DM1 Arm (81 Patienten oder 27,0 %) häufiger beobachtet als im Lap+Cap Arm (50 Patienten oder 16,8 %). Das Relative Risiko für diesen Vergleich liegt bei 1,60 (95 % KI [1,17; 2,195]; p = 0,0032. Die Mehrheit der Neuropathien war leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). 12 Patienten (4,0 %) entwickelten unter T-DM1 eine periphere Neuropathie ≥ Grad 3 im Vergleich zu einem Patienten (0,3 %) unter Lapatinib + Capecitabin.

- Die Inzidenz für das Auftreten einer **Thrombozytopenie** lag unter T-DM1 bei 30,3 % gegenüber 3,7 % unter Lap+Cap (RR = 8,19; 95 % KI [4,47; 14,99], p < 0,0001). Die Mehrheit der Thrombozytopenien war leicht oder moderat. Thrombozytopenien ≥ Grad 3 wurden bei 10,6 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,3 % unter Lap+Cap beobachtet. Zudem traten die meisten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 vorübergehend auf und waren im Verlauf rückläufig, sodass bei den meisten Patienten keine Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen notwendig waren.

- **Blutungen** traten unter der Therapie mit T-DM1 bei 33,0 % vs. 14,8 % der Patienten unter Lap+Cap auf (RR = 2,23; 95 % KI [1,62; 3,06], p < 0,0001). Darunter waren am häufigsten Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien. Diese waren meist leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (≥ Grad 3) waren in beiden Armen selten (2,0 % unter T-DM1 vs. 1,0 % Lap+Cap).

- Die Inzidenz einer **Sehstörung** lag unter T-DM1 bei 7,3 % vs. 2,4 % unter Lap+Cap (RR = 3,11; 95 % KI [1,35; 7,17]; p = 0,0077). Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Zudem musste bei keinem Patienten die Behandlung mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

- Die Inzidenz einer **Fatigue** betrug unter T-DM1 33,0 % gegenüber 25,3 % unter Lap+Cap (RR = 1,31; 95 % KI [1,01; 1,68] p = 0,0386). Insgesamt waren auch hier die meisten Ereignisse leicht oder moderat; Schwere Fälle (Grad 3) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (2,3 % unter T-DM1 vs. 3,4 % unter Lap+Cap).

Bei folgenden ausgewählten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Mit einer Inzidenz von 25,0 % erlitten die Patienten unter Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 78,8 % der Patienten unter Therapie mit Lap+Cap (RR = 0,32; 95 % KI [0,26; 0,39] p < 0,0001). Schwere (Grad 3) und damit besonders patientenrelevante Diarrhöen traten unter Lap+Cap bei 19,2 % der Patienten auf – im Vergleich zu 2,3 % unter T-DM1.

- Die Inzidenz des **Hand-Fuß-Syndroms** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) unter Therapie zu entwickeln, betrug im T-DM1 Behandlungsarm 1,7 % und war damit statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 58,2 % unter Lap+Cap (RR = 0,03; 95 % KI [0,01; 0,07], p < 0,0001). Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 17,8 % der Patienten auf – unter der Therapie mit T-DM1 wurden keine berichtet.

Hinsichtlich der verbleibenden ausgewählten unerwünschten Ereignissen (**Hepatotoxizität, Kardiale Dysfunktion, Pneumonitis, Hypokaliämie, Nierenerkrankungen und Nausea**) ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei T-DM1 selten auf (4,7 %), waren immer leicht oder moderat (Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte in Teilpopulation 1 werden durch die Subgruppenanalysen bestätigt.

Tabelle 4-178: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Mortalität			
Gesamtüberleben	117 / 302 (38,7 %) 23,7 Monate [20,9; 33,9]	99 / 303 (32,7 %) 30,9 Monate [25,4; n.e.]	HR = 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,0098
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC	182 / 302 (60,3 %) 6,9 Monate [6,0; 8,3]	164 / 303 (54,1 %) 9,0 Monate [7,3; 10,6]	HR = 0,69 [0,55; 0,85] p = 0,0007
Gesamtansprechrate	73 / 231 (31,6 %)	106 / 244 (43,4 %)	1,38 [1,08; 1,74] p = 0,0087
Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (Zyklus 8 Tag 1)	143/264 (54,1 %) Keine Diarrhö: 93(65,0 %) Moderate Diarrhö: 9 (6,3%) schwerwiegende Diarrhö: 5 (3,5%)	170/254 (66,9 %) Keine Diarrhö: 156 (91,8 %) Moderate Diarrhö: 0 (0 %) schwerwiegende Diarrhö: 0 (0 %)	Absolute Differenzen Keine Diarrhö: 26,73 % [17,89; 35,57] Moderate Diarrhö: -6,29% [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,5% [n.e.]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Zeit bis zur Symptomprogression	163 / 278 (58,6 %) 4,9 Monate [4,2; 6,9]	154 / 277 (55,6 %) 5,7 Monate [4,9; 8,3]	HR = 0,81 [0,65; 1,02] p = 0,0723
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	145 / 278 (52,2 %)	151 / 277 (54,5 %)	RR = 1,05 [0,89; 1,22] p = 0,5784
Sicherheit			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	289 / 297 (97,3 %)	288 / 300 (96,0 %)	RR = 0,99 [0,96; 1,02] p = 0,375
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis	58 / 297 (19,5 %)	57 / 300 (19,0 %)	RR = 0,97 [0,70; 1,35] p = 0,8699
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	34 / 297 (11,4 %)	21 / 300 (7,0 %)	RR = 0,61 [0,36; 1,03] p = 0,0636
Patienten mit UE ≥ Grad 3	172 / 297 (57,9 %)	128 / 300 (42,7 %)	RR = 0,74 [0,63; 0,87] p = 0,0002
Patienten mit UE	153 / 297 (51,5 %)	104 / 300 (34,7 %)	RR = 0,67 [0,56; 0,81]

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Grad 3			p < 0,0001
Patienten mit UE Grad 4	15 / 297 (5,1 %)	23 / 300 (7,7 %)	RR = 1,52 [0,81; 2,85] p = 0,1944 RRR = 0,66 [0,35; 1,24] #
Patienten mit UE Grad 5	4 / 297 (1,3 %)	1 / 300 (0,3 %)	RR = 0,25 [0,03; 2,20] p = 0,2105
Ausgewählte UE			
Pat. mit Hepatotoxizität	70 / 297 (23,6 %)	91 / 300 (30,3 %)	RR = 1,29 [0,99; 1,68] p = 0,0641 RRR = 0,78 [0,59; 1,01] #
Pat. mit Kardialer Dysfunktion	8 / 297 (2,7 %)	4 / 300 (1,3 %)	RR = 0,50 [0,15; 1,63] p = 0,2466
Pat. mit Peripherer Neuropathie	50 / 297 (16,8 %)	81 / 300 (27,0 %)	RR = 1,60 [1,17; 2,195] p = 0,0032 RRR = 0,62 [0,46; 0,85] #
Pat. mit Thrombozytopenie	11 / 297 (3,7 %)	91 / 300 (30,3 %)	RR = 8,19 [4,47; 14,99] p < 0,0001 RRR = 0,12 [0,07; 0,22] #
Pat. mit Blutungen	44 / 297 (14,8 %)	99 / 300 (33,0 %)	RR = 2,23 [1,62; 3,06] p < 0,0001 RRR = 0,45 [0,33; 0,62] #
Pat. mit infusions-bedingten Reaktionen u. Überempfindlichkeit s-reaktionen	0 / 297 (0 %)	14 / 300 (4,7 %)	n.e.
Pat. mit Pneumonitis	4 / 297 (1,3 %)	4 / 300 (1,3 %)	RR = 0,99 [0,25; 3,92] p = 0,9886
Pat. mit Hypokaliämie	22 / 297 (7,4 %)	31 / 300 (10,3 %)	RR = 1,40 [0,83; 2,35] p = 0,2116 RRR = 0,72 [0,43; 1,21] #
Pat. mit Nierenerkrankungen	12 / 297 (4,0 %)	12 / 300 (4,0 %)	RR = 0,99 [0,45; 2,17] p = 0,98
Pat. mit Sehstörungen	7 / 297 (2,4 %)	22 / 300 (7,3 %)	RR = 3,11 [1,35; 7,17] p = 0,0077 RRR = 0,32 [0,14; 0,74] #

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Pat. mit Diarrhö	234 / 297 (78,8 %)	75 / 300 (25,0 %)	RR = 0,32 [0,26; 0,39] p < 0,0001
Pat. mit Nausea	121 / 297 (40,7 %)	114 / 300 (38,0 %)	RR = 0,93 [0,76; 1,14] p = 0,4933
Pat. mit Fatigue	75 / 297 (25,3 %)	99 / 300 (33,0 %)	RR = 1,31 [1,01; 1,68] p = 0,0386 RRR = 0,77 [0,59; 0,99] #
Pat. mit Hand-Fuß-Syndrom	173 / 297 (58,2 %)	5 / 300 (1,7 %)	RR = 0,03 [0,01; 0,07] p <0,0001

Bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben basiert die Auswertung auf der ITT Population.

Bei der Gesamtansprechrate bezieht sich N auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30.

Bei den Lebensqualitätsendpunkten bezieht sich N auf die weiblichen Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle, siehe dazu auch Tabelle 4-39.

Bei den Sicherheitsendpunkten basiert die Auswertung auf der SAP (*Safety Analysis Population, as treated*).

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus EMILIA (BO21977) 2. Datenschnitt –
Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

	Lapatinib + Capecitabin (N = 297 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	**Trastuzumab Emtansin (N = 300 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient HR [95 % KI]**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	2.330,8 [2.266,0; 2.397,0]	1.893,6 [1.841,4; 1.946,9]	1,12 [0,95; 1,32]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	39,5 [31,5; 49,0]	36,8 [29,9; 44,9]	0,85 [0,59; 1,23]
Behandlungsabbrüche wegen UE	22,9 [16,9; 30,3]	8,4 [5,2; 12,7]	0,50 [0,29; 0,87]
UE ≥ Grad 3	177,1 [159,5; 196,0]	128,7 [115,4; 143,2]	0,61 [0,48; 0,77]
UE Grad 3	165,2 [148,2; 183,5]	117,7 [105,0; 131,6]	0,60 [0,48; 0,76]
UE Grad 4	10,0 [6,2; 15,3]	10,6 [7,1; 15,4]	1,35 [0,71; 2,55]
UE Grad 5	1,9 [0,5; 4,9]	0,4 [0,0; 2,1]	0,22 [0,02; 1,94]
Ausgewählte UE			
Hepatotoxizität	111,4 [97,6; 126,6]	176,6 [160,9; 193,4]	1,37 [1,00; 1,87]
Kardiale Dysfunktion	4,8 [2,3; 8,8]	2,7 [1,1; 5,5]	0,40 [0,12; 1,35]
Periphere Neuropathie	42,4 [34,0; 52,1]	66,5 [57,0; 77,1]	1,56 [1,10; 2,22]
Thrombozytopenie	11,0 [6,9; 16,4]	117,7 [105,0; 131,6]	9,21 [4,92; 17,23]
Blutungen	26,7 [20,1; 34,6]	80,1 [69,7; 91,7]	2,17 [1,52; 3,10]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0,0 [0,0; 1,8]	6,1 [3,5; 9,9]	n.e.
Pneumonitis	1,9 [0,5; 4,9]	2,3 [0,8; 5,0]	0,87 [0,22; 3,50]
Hypokaliämie	20,9 [15,2; 28,1]	19,4 [14,4; 25,5]	1,33 [0,77; 2,31]
Nierenerkrankungen	6,2 [3,3; 10,6]	6,5 [3,8; 10,3]	0,87 [0,39; 1,94]
Sehstörungen	3,3 [1,3; 6,9]	11,0 [7,4; 15,8]	3,03 [1,29; 7,09]
Diarrhö	349,4 [324,5; 375,6]	42,2 [34,7; 50,8]	0,15 [0,12; 0,20]
Nausea	108,0 [94,4; 123,1]	90,0 [78,9; 102,2]	0,94 [0,73; 1,21]
Fatigue	61,9 [51,7; 73,5]	69,1 [59,4; 79,9]	1,40 [1,04; 1,89]
Hand-Fuß-Syndrom	256,5 [235,3; 279,2]	2,3 [0,8; 5,0]	0,02 [0,01; 0,04]

4.3.1.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

Die Teilpopulation 2 entspricht mit 194 Patienten im Lap+Cap Arm und 192 im T-DM1 Behandlungsarm, also insgesamt 386 Patienten, folglich 39 % der Patienten der EMILIA-Studie.

Mortalität

Das Risiko zu versterben wurde unter T-DM1 um 33,0 % im Vergleich zu mit Lap+Cap behandelten Patienten reduziert (HR = 0,67; 95 % KI [0,45; 0,98]; p = 0,0377). Unter T-DM1 wurde das mediane Überleben vs. Lap+Cap klinisch relevant um 3,0 Monate auf 29,9 Monate verlängert.

Morbidität

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS festgestellt durch IRC) ergab ein HR von 0,63 (95 % KI [0,47; 0,79]; p = 0,001), entsprechend einer patientenrelevanten Verlängerung des medianen PFS von 5,6 Monate im Lap+Cap-Arm auf 9,9 Monate im T-DM1-Arm.

Die Gesamtansprechrate konnte signifikant von 29,7 % unter Lap+Cap auf 43,8 % unter T-DM1 gesteigert werden (p = 0,0099).

Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS) zeigt, dass 94,4 % der Patienten unter T-DM1 vs. 65,3 % unter Lap+Cap „keine Diarrhö“ (Diff. 29,06 %, p <0,0001) und weniger Patienten eine moderate (0 % vs. 5,3 %) und schwerwiegende Diarrhö (0,9 % vs. 4,0 %) berichteten.

Patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B TOI-PFB)

Die Zeit bis Symptomprogression war unter T-DM1 mit 8,3 Monaten klinisch relevant länger als unter Lap+Cap (4,3 Monate) (HR = 0,78; 95 % KI [0,58; 1,05]; p = 0,0932) und es erreichten auch mehr Patienten eine klinische Verbesserung der Symptome (RR = 1,26; 95 % KI [1,02; 1,56]; p = 0,0323).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Auch bei der Teilpopulation „Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung“ bestätigte sich das für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulation mit Anthrazyklinbehandlung beschriebene Sicherheitsprofil von T-DM1. Bei folgenden Endpunkten ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil einer Therapie mit T-DM1 gegenüber Lap+Cap:

- Patienten mit **UE Grad ³ 3**: 47,4 % (n = 90 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 62,3% (n = 119 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,76; 95 % KI [0,63; 0,92]; p = 0,0039).

- Patienten mit **UE Grad 3:** 41,6 % (n = 79 Patienten) unter T-DM1 gegenüber 55,5% (n = 106 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 0,75; 95 %KI [0,61; 0,93]; p = 0,0073).

Hinsichtlich der Endpunkte **Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen**, **SUE, Behandlungsabbruch wegen UE, UE NCI-CTCAE Grad 4 sowie UE Grad 5** zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil von T-DM1 und Lap+Cap.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Bei folgenden **ausgewählten unerwünschten Ereignissen** zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Die Inzidenz für das Auftreten einer **Thrombozytopenie** lag unter T-DM1 bei 33,7% (n = 64 Patienten) gegenüber 2,6 % (n = 5 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 12,87; 95 % KI [5,30; 31,26]; p <0,0001).Die Mehrheit der Thrombozytopenien war leicht oder moderat. Thrombozytopenien ≥ Grad 3 wurden bei 17,4 % der Patienten unter T-DM1 vs. 0,5 % unter Lap+Cap beobachtet. Zudem traten die meisten Thrombozytopenien ≥ Grad 3 vorübergehend auf und waren im Verlauf rückläufig, sodass bei den meisten Patienten keine Therapieabbrüche oder Dosisanpassungen notwendig waren.

- **Blutungen** traten unter der Therapie mit T-DM1 bei 33,7% (n = 64 Patienten) gegenüber 19,4 % (n = 37 Patienten) unter Lap+Cap auf (RR = 1,74; 95 % KI [1,22; 2,47]; p = 0,002). Darunter waren am häufigsten Nasenblutungen, Zahnfleischblutungen, vaginale Blutungen oder Petechien. Diese waren meist leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Schwere Blutungen (≥ Grad 3) traten in beiden Armen selten auf (2,1 % unter T-DM1 vs. 0,5 % Lap+Cap).

- Die Inzidenz einer **Sehstörung** lag unter T-DM1 bei 7,4 % (n = 14 Patienten) gegenüber 2,1 % (n = 4 Patienten) unter Lap+Cap (RR = 3,52 [1,18; 10,50]; p = 0,0241). Alle Ereignisse zu Sehstörungen waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Zudem musste bei keinem Patienten die Behandlung mit T-DM1 aufgrund einer Sehstörung abgebrochen oder die Dosis reduziert werden.

Bei folgenden ausgewählten UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von T-DM1 im Vergleich zu Lap+Cap:

- Mit einer Inzidenz von 24,7 % erlitten die Patienten unter Therapie mit T-DM1 deutlich seltener eine **Diarrhö** im Vergleich zu 81,7 % der Patienten unter Therapie mit Lap+Cap (RR = 0,30; 95 % KI [0,23; 0,39] P < 0,0001). Schwere (Grad 3) und damit besonders patientenrelevante Diarrhöen traten unter Lap+Cap bei 22,0 % der Patienten auf – im Vergleich zu 1,1 % unter T-DM1.

- Die Inzidenz ein **Hand-Fuß-Syndrom** (palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom) unter Therapie zu entwickeln, betrug im T-DM1 Behandlungsarm 1,1 % und war damit statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 60,2 % unter Lap+Cap (RR = 0,02; 95 % KI [0,004; 0,07], p < 0,0001). Schwere Fälle (Grad 3) traten unter Lap+Cap bei 16,8 % der Patienten auf – unter der Therapie mit T-DM1 wurden keine berichtet.

Hinsichtlich der verbleibenden ausgewählten unerwünschten Ereignissen (**Hepatotoxizität, Kardiale Dysfunktion, periphere Neuropathie, Pneumonitis, Hypokaliämie, Nierenerkrankungen, Nausea und Fatigue**) ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei T-DM1 selten auf (3,7 %), waren immer leicht oder moderat (Grad 1 oder 2) und konnten mit einer symptomatischen Therapie gut behandelt werden. Im Lap+Cap Behandlungsarm traten weder Überempfindlichkeitsreaktionen noch, wie für eine orale Therapie nicht anders zu erwarten, Infusionsreaktionen auf.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basierend auf zeitadjustierten Modellen bestätigt.

Die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte in Teilpopulation 2 werden durch die Subgruppenanalysen bestätigt.

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der Ergebnisse aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Mortalität			
Gesamtüberleben	65 / 194 (33,5 %) 26,9 Monate [22,7; n.e.]	50 / 192 (26,0 %) 29,9 Monate [27,1; n.e.]	HR = 0,67 [0,45; 0,98] p = 0,0377
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC	122 / 194 (62,9 %) 5,6 Monate [5,1; 6,9]	101 / 192 (52,6 %) 9,9 Monate [7,1; 12,25]	HR = 0,63 [0,47; 0,83] p = 0,001
Gesamtansprechrate	47 / 158 (29,7 %)	67 / 153 (43;8 %)	1,47 [1,09; 1,99] p = 0,0114
Patientenberichtete	75/164 (45,7%)	107/162 (66,0%)	Absolute Differenzen

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Diarrhö Bewertungsskala (Zyklus 8 Tag 1)	Keine Diarrhö: 49 (65,3 %) Moderate Diarrhö: 4 (5,3 %) schwerwiegende Diarrhö: 3 (4,0 %)	Keine Diarrhö: 101 (94,4 %) Moderate Diarrhö: 0(0 %) schwerwiegende Diarrhö: 1 (0,9 %)	Keine Diarrhö: 29,06 % [17,44; 40,68] Moderate Diarrhö: -5,33 % [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,07 % [-7,86; 1,73]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Zeit bis zur Symptomprogression	94 / 167 (56,3 %) 4,3 Monate [2,9; 7,3]	92 / 173 (53,2 %) 8,3 Monate [5,8; 12,6]	HR = 0,78 [0,58; 1,05] p = 0,0932
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	75 / 167 (44,9 %)	98 / 173 (56,6 %)	RR = 1,26 [1,02; 1,56] p = 0,0323
Sicherheit			
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	189 / 191 (99,0 %)	186 / 190 (97,9 %)	RR = 0,99 [0,96; 1,02] p = 0,4077
Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis	37 / 191 (62,3 %)	29 / 190 (15,3 %)	RR = 0,79 [0,51; 1,23] p = 0,2912
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	26 / 191 (13,6 %)	14 / 190 (7,4 %)	RR = 0,54 [0,29; 1,00] p = 0,0515
Patienten mit UE ≥ Grad 3	119 / 191 (62,3 %)	90 / 190 (47,4 %)	RR = 0,76 [0,63; 0,92] p = 0,0039
Patienten mit UE Grad 3	106 / 191 (55,5 %)	79 / 190 (41,6 %)	RR = 0,75 [0,61; 0,93] p = 0,0073
Patienten mit UE Grad 4	12 / 191 (6,3 %)	9 / 190 (4,7 %)	RR = 0,74 [0,31; 1,8] p = 0,6833
Patienten mit UE Grad 5	1 / 191 (0,5 %)	2 / 190 (1,1 %)	RR = 2,01 [0,18; 21,99] p = 0,5672 RRR = 0,50 [0,05; 5,44] [#]
Ausgewählte UE			
Pat mit Hepatotoxizität	58 / 191 (30,4 %)	68 / 190 (35,8 %)	RR = 1,18 [0,88; 1,57] p = 0,2619 RRR = 0,85 [0,64; 1,13] [#]
Pat mit Kardialer Dysfunktion	4 / 191 (2,1 %)	1 / 190 (0,5 %)	RR = 0,25 [0,03; 2,23] p = 0,2148
Pat mit peripherer Neuropathie	42 / 191 (22,0 %)	46 / 190 (24,2 %)	RR = 1,1 [0,76; 1,59]

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
			p = 0,6073 RRR = 0,91 [0,63; 1,31] #
Pat mit Thrombozytopenie	5 / 191 (2,6 %)	64 / 190 (33,7 %)	RR = 12,87 [5,30; 31,26] p < 0,0001 RRR = 0,08 [0,03; 0,19] #
Pat mit Blutungen	37 / 191 (19,4 %)	64 / 190 (33,7 %)	RR = 1,74 [1,22; 2,47] p = 0,002 RRR = 0,58 [0,40; 0,82] #
Pat mit infusionsbedingten Reaktionen u. Überempfindlichkeits-reaktionen	0 / 191 (0 %)	7 / 190 (3,7 %)	n.e.
Pat mit Pneumonitis	0 / 191 (0 %)	4 / 190 (2,1 %)	n.e.
Pat mit Hypokaliämie	26 / 191 (13,6 %)	19 / 190 (10,0 %)	RR = 0,74 [0,42; 1,28] p = 0,2773
Pat mit Nierenerkrankungen	16 / 191 (8,4 %)	11 / 190 (5,8 %)	RR = 0,69 [0,33; 1,45] p = 0,3284
Pat mit Sehstörungen	4 / 191 (2,1 %)	14 / 190 (7,4 %)	RR = 3,52 [1,18; 10,50] p = 0,0241 RRR = 0,28 [0,10; 0,85] #
Pat mit Diarrhö	156 / 191 (81,7 %)	47 / 190 (24,7 %)	RR = 0,30 [0,23; 0,39] p < 0,0001
Pat mit Nausea	100 / 191 (52,4 %)	82 / 190 (43,2 %)	RR = 0,82 [0,67; 1,02] p = 0,074
Pat mit Fatigue	63 / 191 (33,0 %)	80 / 190 (42,1 %)	RR = 1,28 [0,98; 1,66] p = 0,0678 RRR = 0,78 [0,60; 1,02] #
Pat mit Hand-Fuß-Syndrom	115 / 191 (60,2 %)	2 / 190 (1,1 %)	RR = 0,02 [0,004; 0,07] p <0,0001

Bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben basiert die Auswertung auf der ITT Population.

Bei der Gesamtansprechrate bezieht sich N auf die Patienten, bei denen eine durch IRC bewertete, messbare Erkrankung bei Baseline vorlag. Definition einer messbaren Erkrankung siehe Tabelle 4-30.

Bei den Lebensqualitätsendpunkten bezieht sich N auf die weiblichen Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle, siehe dazu auch Tabelle 4-39.

Bei den Sicherheitsendpunkten basiert die Auswertung auf der SAP (*Safety Analysis Population, as treated*).

n.e.: not evaluated or evaluable / nicht ausgewertet oder auswertbar

#Die Berechnung und Darstellung des reversierten relativen Risikos (RRR; umgedrehte Effektrichtung) erfolgt lediglich aus formalen Gründen und nur in Fällen in denen das relative Risiko > 1 ist, um den Bewertern den

	Lapatinib + Capecitabin n / N (%)	**Trastuzumab Emtansin n / N (%)**	**Vergleich Effektschätzer T-DM1 vs. Lap+Cap [95 % KI] p-Wert**
Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen. Die inhaltliche und statistische Interpretation des pU basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko			

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertung der Sicherheitsendpunkte aus aktiv kontrollierter RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 2.Datenschnitt–

Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

	Lapatinib + Capecitabin (N = 191 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson	**Trastuzumab Emtansin (N = 190 Patienten) Ereignisse pro 100 Patientenjahre [95 % KI] nach Poisson**	**Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses pro Patient HR [95 % KI]**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	2.628,1 [2.541,8; 2.716,5]	2.008,3 [1.939,7; 2.078,7]	1,19 [0,97; 1,46]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	39,8 [29,8; 52,0]	23,6 [16,7; 32,4]	0,70 [0,43; 1,13]
Behandlungsabbrüche wegen UE	23,3 [15,8; 33,0]	8,1 [4,3; 13,8]	0,45 [0,23; 0,86]
UE ≥ Grad 3	215,3 [191,1; 241,7]	115,4 [99,4; 133,2]	0,59 [0,45; 0,79]
UE Grad 3	198,0 [174,8; 223,4]	103,0 [87,9; 119,9]	0,61 [0,46; 0,81]
UE Grad 4	16,5 [10,3; 25,0]	11,2 [6,6; 17,7]	0,74 [0,33; 1,66]
UE Grad 5	0,8 [0,0; 4,2]	1,2 [0,2; 4,5]	1,50 [0,13; 16,81]
Ausgewählte UE			
Hepatotoxizität	111,8 [94,5; 131,2]	193,0 [172,1; 215,6]	1,20 [0,85; 1,71]
Kardiale Dysfunktion	3,0 [0,8; 7,7]	0,6 [0,0; 3,5]	0,21 [0,02; 1,90]
Periphere Neuropathie	50,3 [38,9; 63,8]	47,8 [37,7; 59,7]	1,05 [0,69; 1,59]
Thrombozytopenie	6,0 [2,6; 11,8]	172,5 [152,8; 194,0]	15,29 [6,15; 38,01]
Blutungen	43,5 [33,0; 56,2]	79,4 [66,3; 94,4]	1,67 [1,11; 2,51]
Infusionsbedingte Reaktionen u. Überempfindlichkeitsreaktionen	0,0 [0,0; 2,8]	4,3 [1,8; 9,0]	n.e.
Pneumonitis	0,0 [0,0; 2,8]	3,1 [1,0; 7,2]	n.e.
Hypokaliämie	30,8 [22,1; 41,7]	27,3 [19,8; 36,7]	0,70 [0,39; 1,26]
Nierenerkrankungen	14,3 [8,6; 22,3]	7,4 [3,9; 13,0]	0,64 [0,30; 1,38]
Sehstörungen	3,0 [0,8; 7,7]	8,7 [4,8; 14,6]	3,14 [1,03; 9,57]
Diarrhö	363,8 [332,1; 397,6]	44,1 [34,4; 55,6]	0,15 [0,11; 0,21]
Nausea	138,8 [119,5; 160,3]	131,5 [114,4; 150,5]	0,80 [0,60; 1,07]
Fatigue	84,0 [69,2; 101,1]	94,9 [80,5; 111,2]	1,37 [0,98; 1,90]
Hand-Fuß-Syndrom	249,0 [222,9; 277,3]	0,6 [0,0; 3,5]	0,01 [0,002; 0,04]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-182: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GBG26 (MO17038)	Nein	Ja	Abgeschlossen	09/2003 – 06/2007	Arm 1: Capecitabin Arm 2: Capecitabin + Trastuzumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand 01. Oktober 2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-183: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GBG26 (MO17038)	verletzt Einschlusskriterium E3
Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-2	

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche:

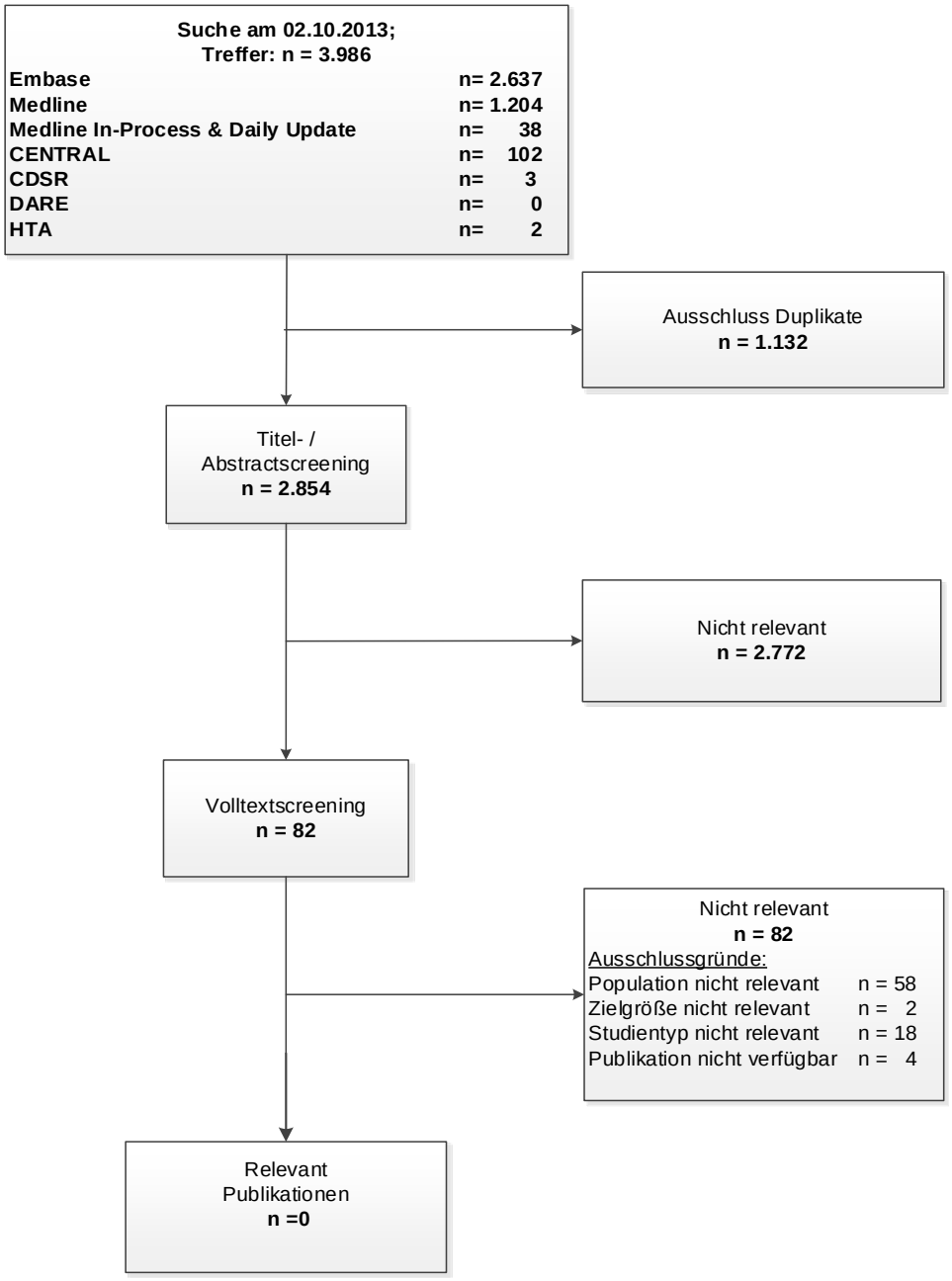

Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Es wurden keine relevanten Studien im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert (siehe auch Anhang 4A2 und 4C2).

Studien aus der Suche in Studienregistern:

Es wurden keine Studien identifiziert die für einen indirekten Vergleich mit den vom G-BA bestimmten ZVTen und Teilpopulationen in Anfrage kommen (siehe auch Anhang 4B2 und 4D2).

Resultierender Studienpool für indirekten Vergleich:

Die Möglichkeit indirekter Vergleiche mit den ZVTen „Anthrazykline“ und „Patientenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe“ wurden in den vom G-BA angegebenen Teilpopulationen „nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline“ und „nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, die nicht für eine Anthrazyklin-Therapie in Frage kommen“ geprüft. Aufgrund fehlender Studien mit den entsprechenden Patientenpopulationen konnten jedoch keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden. Die entsprechende Suche wurde in dem Abschnitt 4.3.2.1 und in den Anhängen 4A2-D2 dargestellt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-184: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Nicht zutreffend.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-185: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-189: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-190: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-191: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-192: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikanten Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit auf Basis von einer pivotalen Studie, eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. In diesem Fall ist den regulatorischen Anforderungen an eine pivotale Studie zu genügen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren sowohl bei IQWiG wie auch bei der EMA auf der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study".

Die einzelnen Kriterien aus der EMA-Guidance sind die folgenden: [145]

- Interne Validität (, *Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben*‘)
- Externe Validität (‚*Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein*‘)
- Statistische Signifikanz (‚*Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5%-Niveau nötig*`)
- Klinische Relevanz (‚*Der Effekt muss groß genug sein, um klinisch relevant zu sein*‘)
- Datenqualität
- Interne Konsistenz (‘*A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse*‘)
- Effekte der Studienzentren (‚*Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren,weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße‘)*
- Hypothesen-Plausibilität (‚*Die getestete Hypothese ist plausibel*‘)

Die vorgelegte Studie (EMILIA) erfüllt die in der CPMP PtC genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie „Beleg" bei der Ergebnissicherheit. Die Operationalisierung und Gewichtung der Kriterien seitens IQWiG und G-BA sind nicht bekannt. Deshalb wurde auf eine ausführliche Darstellung und Begründung der einzelnen Punkte in diesem Dossier verzichtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die folgenden Tabellen beinhalten nur die Ergebnisse der Endpunkte, die hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen sind.

4.4.2.1 Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation

Tabelle 4-193: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Gesamtpopulation**

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin **Effektschätzer [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
Gesamtüberleben[a]	HR = 0,68 [0,55; 0,849] p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität): Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC[b]	HR = 0,65 [0,55; 0,77] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Gesamtansprechrate	RR = 1,41 [1,17, 1,70] p = 0,0003 RRR[c] = 0,71 [0,59; 0,85] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala (DAS)	Absolute Differenzen Keine Diarrhö: 27,64 % [20,62; 34,66] Moderate Diarrhö: -5,96 % [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,3 % [-5,9; -0,71] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur Symptomprogression	HR = 0,80 [0,67; 0,95] p = 0,0121 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	RR = 1,12 [0,99; 1,27] p = 0,0782 RRR[c] = 0,89 [0,79; 1,01] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
Sicherheit		
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	RR = 0,58 [0,39; 0,87] p = 0,0074 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE ≥3	RR = 0,75 [0,66; 0,84] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE Grad 3	RR = 0,70 [0,61; 0,81]	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw.

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin **Effektschätzer [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
	p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
a: Todesfälle b: Fälle mit Progression c: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.		

Die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 spiegeln die Ergebnisse in der Gesamtpopulation wider. Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation. Daher beansprucht Roche den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens der Therapie mit Trastuzumab Emtansin ist der klinische Kontext von großer Bedeutung. Bei den Patienten im Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten mit einem progredienten lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom. Für diese Patienten besteht nur noch die Option einer palliativen Therapie. Allerdings sind die Therapieoptionen nach einer Vorbehandlung mit der effektiven systemischen Therapie mit Trastuzumab und Taxan limitiert. Eine klinisch relevante Lebenszeitverlängerung oder eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität konnte diesen Patienten mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bisher nicht in Aussicht gestellt werden.

Die VerfO/AM-NutzenV definiert für einen erheblichen Zusatznutzen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder eine Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ([11]).

Mortalität

In klinischen Studien lässt sich Mortalität direkt in Form des **Gesamtüberlebens** messen. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in der Onkologie neben dem Erhalt der Lebensqualität das wichtigste Therapieziel dar. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin reduziert das Sterberisiko gegenüber der Vergleichstherapie mit Lapatinib und Capecitabin signifikant um 32 % (HR = 0,68; 95 % KI [0,55; 0,85]; p = 0,0006). Das mediane Gesamtüberleben wird durch die Gabe von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin klinisch relevant um 5,8 Monate verlängert (p = 0,0006) und beträgt 30,9 Monate.

Das mit Trastuzumab Emtansin erreichte Gesamtüberleben liegt deutlich über dem, was für die anderen in der klinischen Realität üblichen Therapieoptionen des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms nach Trastuzumab-Vorbehandlung gezeigt wurde. Mit der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin wurde in der EMILIA-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 25,1 Monaten und in der Zulassungsstudie für diese Kombination von 17,3 Monaten erreicht. [141]

In der Zulassungsstudie für die Erstlinientherapie mit Trastuzumab und Docetaxel betrug das mediane Gesamtüberleben 31,2 Monate. [142] Die Größenordnung des Zusatznutzens mit Trastuzumab Emtansin lässt sich damit eindrucksvoll verdeutlichen: Patienten, die bereits mit Trastuzumab und Taxan behandelt wurden, konnten mit Trastuzumab Emtansin ein medianes

Gesamtüberleben in einer Größenordnung erreichen, die bisher nur für Trastuzumab-naive, also nicht anti-HER2-vortherapierte, Patienten gezeigt werden konnte.

Damit konnte mit Trastuzumab Emtansin eine erhebliche, bisher nicht erreichte Verlängerung der Überlebensdauer für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan erzielt werden. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben**.

Morbidität

Eine Progression ist unmittelbar oder mittelbar mit einer tumorbedingten Symptomatik verbunden. Bei einer Progression erfolgt daher eine Umstellung auf eine alternative Therapie. [4-8] Deren Verabreichung und deren Nebenwirkungen beeinträchtigen den Patienten und stellen zudem eine subjektive psychische Belastung des Patienten dar. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist daher patientenrelevant. [21]

Trastuzumab Emtansin steigert das **progressionsfreie Überleben** (PFS bewertet durch IRC) signifikant um 35 % (HR = 0,65; 95 % KI [0,55; 0,77]; p = 0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben wird durch die Gabe von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin signifikant um 3,2 Monate verlängert. Trastuzumab Emtansin verlängert damit nochmals absolut und relativ das progressionsfreie Überleben gegenüber der bereits zielgerichteten Therapie Lapatinib und Capecitabin und stellt somit gegenüber der Vergleichstherapie eine erhebliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan dar. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen beim progressionsfreien Überleben**.

Eine Steigerung der **Gesamtansprechrate** ist patientenrelevant. So wirkt sich ein Ansprechen des Tumors als ein für den Patienten fassbares Ansprechen seiner Erkrankung auf die Therapie positiv auf dessen Lebensqualität aus. [52-55]

Mit der Kombination aus Lapatinib und Capecitabin konnte die Gesamtansprechrate gegenüber der nicht zielgerichteten Therapie mit Capecitabin von 14 % auf 22 % verbessert werden. [146] Trastuzumab Emtansin erzielt gegenüber diesem Therapiestandard bei der Gesamtansprechrate (ORR bewertet durch IRC) eine signifikante Verbesserung um 12,8 % von 30,8 % auf 43,6 % (p = 0,0002).

Diese signifikante Verbesserung der Gesamtansprechrate mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie stellt eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan dar und entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtansprechrate**.

Chemotherapie-induzierte Diarrhöen stellen ein patientenrelevantes klinisches Problem dar. Sie können zu Therapieausfällen, Dosisanpassungen oder Aufschüben der Therapie führen und damit die klinischen Ergebnisse relevant beeinflussen. Zudem können sie je nach Schweregrad zu erheblichen Einbußen der Lebensqualität führen. [147;148] Ziel der Behandlung von metastasierten Patienten ist neben der Verbesserung der klinischen

Outcomes auch die möglichst lange Symptomfreiheit (S.204). [7] Die vorliegenden Ergebnisse zur patientenberichteten Diarrhö Bewertungsskala zeigen, dass Patienten unter T-DM1 signifikant seltener und in geringerem Ausmaß durch eine Diarrhö beeinträchtigt werden als unter Lap+Cap. Unter T-DM1 berichteten 27,64 % mehr Patienten in der Diarrhö Bewertungsskala (DAS) „keine Diarrhö“ sowie 5,96 % bzw. 3,3 % weniger „moderate Diarrhö“ und „schwerwiegende Diarrhö“ im Vergleich zu Lap+Cap. Dies ist ein patientenrelevanter Unterschied in der Morbidität und als **beträchtlicher Zusatznutzen für das patientenberichtete Symptom Diarrhö** zu beurteilen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität steht neben den vorgenannten Kriterien bei betroffenen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. [149] Ziel ist es, in diesem palliativen Setting die Lebensqualität bestmöglich zu erhalten und eine Verschlechterung hinauszuzögern (S.204). [7]

Die Zeit bis zur patientenberichteten Symptomprogression wurde unter T-DM1 signifikant auf 7,1 Monate verlängert vs. 4,6 Monate unter Lap+Cap (HR = 0,80 [0,67; 0,95]; p=0,0121)

Zusätzlich erreichten mit 55,3 % numerisch mehr Patienten unter Trastuzumab Emtansin eine patientenberichtete klinische Verbesserung der Symptome als unter Lap+Cap mit 49,4 % (RR = 1,12 [0,99; 1,27]).

Im Vergleich zur Therapie mit Lapatinib + Capecitabin zeigen die vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass unter der Therapie mit Trastuzumab Emtansin die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert wurde. Im palliativen Setting des HER2-positiven Mammakarzinoms konnte noch von keiner systemischen Tumortherapie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Damit stellen diese Ergebnisse zur patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine bisher nicht erreichte Verbesserungen der Lebensqualität von Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastzuzumab und Taxan dar und entsprechen daher einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität**.

Unerwünschte Ereignisse

Für Patienten sind insbesondere unerwünschte Ereignisse höheren Schweregrades relevant, da sie als besonders belastend empfunden werden und möglicherweise in längeren Krankenhaus-aufenthalten resultieren können. Häufig ist eine effektivere onkologische Therapie mit zusätzlichen Nebenwirkungen assoziiert. Gegenüber dem Therapiestandard Lapatinib und Capecitabin kann die Therapie mit Trastuzumab Emtansin hinsichtlich der Verträglichkeit der Therapie eine signifikante Verbesserung erreichen.

Behandlungsabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin signifikant um 42% reduziert (RR = 0,58; p = 0,0074).

Mit Trastuzumab Emtansin erlitten 25 % weniger Patienten ein **unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad ≥ 3** (RR = 0,75; p < 0,0001) als mit der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin.

Mit Trastuzumab Emtansin erlitten 30 % weniger Patienten ein **unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad 3** (RR = 0,70; p < 0,0001) als mit der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin.

Bei der Betrachtung der **ausgewählten unerwünschten Ereignisse** zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten unter Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin für Hepatotoxizität, periphere Neuropathie, Thrombozytopenie, Blutungen, Sehstörungen, Fatigue. Es handelte sich dabei überwiegend um leichte bis moderate (Grad 1 und 2) unerwünschte Ereignisse. Seltener traten unter Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Lapatinib und Capecitabin Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom auf. Hinsichtlich der verbleibenden ausgewählten unerwünschten Ereignissen (Kardiale Dysfunktion, Pneumonitis, Hypokaliämie, Nierenerkrankungen, Nausea) ergaben sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit basieren auf zeitadjustierten Modellen und bestätigen die Analysen im Bezug auf Relatives Risiko und der dazu berechnenden Signifikanz.

In der **Gesamtschau** ist das **Sicherheitsprofil** von Trastuzumab Emtansin günstiger als das der Vergleichstherapie Lapatinib und Capecitabin zu bewerten. Die Definition gemäß AM-NutzenV fordert für einen erheblichen Zusatznutzen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse. Mit Trastuzumab Emtansin treten anders als mit den den Patienten ansonsten zur Verfügung stehenden Vergleichstherapien erheblich weniger schwere unerwünschte Ereignisse auf. Unter Trastuzumab Emtansin führen schwere unerwünschte Ereignisse erheblich seltener zum Abbruch der Therapie. Vergleichbare Ergebnisse liegen für die im Therapiegebiet üblichen angewandten Therapien nicht vor. [143;146;150]

Für die Verträglichkeit der Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der Vergleichstherapie kann daher eine signifikante und für Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan relevante erhebliche Verbesserung festgestellt werden. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse**.

Zusammengefasst sollte unter klinischen Gesichtspunkten die Therapie im palliativen Setting darauf ausgerichtet werden, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. [149]

So fordert auch die Definition gemäß VerfO/AM-NutzenV für einen erheblichen Zusatznutzen eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher

nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder einer Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin erreicht in allen geforderten Dimensionen signifikante, für die Patienten relevante Verbesserungen. Die Therapie mit Trastuzumab Emtansin resultiert in einer klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie in einer klinisch relevanten beträchtlichen Erhöhung der Gesamtansprechrate und einer beträchtlichen Verbesserung für das patientenberichtete Symptom Diarrhö. Die bessere Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin geht einher mit einer erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und erheblichen Verbesserung der Verträglichkeit der Therapie, insbesondere einer Vermeidung von schweren Nebenwirkungen.

Im Allgemeinen ging in der Onkologie bisher eine bessere Wirksamkeit einer systemischen Therapie mit einer relevanten Beeinträchtigung der Patienten bei Lebensqualität und Verträglichkeit einher. Kann mit einer neuen effektiveren Therapie die Lebensqualität auf dem Niveau des bisherigen Therapiestandards gehalten werden oder eine Erhöhung der Rate relevanter Nebenwirkungen vermieden werden, gilt das bereits als großer Erfolg. Eine Verbesserung des Zusatznutzens über alle patientenrelevanten Dimensionen und dabei in einem solchen Ausmaß, wie für Trastuzumab Emtansin gezeigt, ist für eine systemische onkologische Therapie bisher nicht nachgewiesen worden. In der Gesamtschau ist daher der Zusatznutzen für eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin im Anwendungsgebiet als erheblich zu bewerten.

4.4.2.2 Zusatznutzen basierend auf der Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung

Die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 spiegeln die Ergebnisse in der Gesamtpopulation wider. Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation. Daher beansprucht Roche den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.

Tabelle 4-194: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation 1: Patienten mit Anthrazyklinvorbehandlung**

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin Effektschätzer [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
Gesamtüberleben [a]	HR = 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,0098 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität): Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [b]	HR = 0,69 [0,55; 0,85] p = 0,0007 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Gesamtansprechrate	RR = 1,38 [1,08; 1,74] p = 0,0087 RRR[c] = 0,72 [0,57; 0,93] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala	Absolute Differenzen Keine Diarrhö: 26,7 % [17,89; 35,57] Moderate Diarrhö: -6,29 % [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,5 % [n.e.] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur Symptomprogression	HR = 0,81 [0,65; 1,02] p = 0,0723 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	RR = 1,05 [0,89; 1,22] p = 0,5784 RRR = 0,95 [0,82; 1,12] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
Sicherheit		
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	RR = 0,61 [0,36; 1,03] p = 0,0636 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE ≥3	RR = 0,74 [0,63; 0,87] p = 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE Grad 3	RR = 0,67 [0,56; 0,81] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin **Effektschätzer [95 % KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes**
		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
a: Todesfälle b: Fälle mit Progression c: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.		

4.4.2.3 Zusatznutzen basierend auf der Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung

Die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 spiegeln die Ergebnisse in der Gesamtpopulation wider. Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation. Daher beansprucht Roche den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.

Tabelle 4-195: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus der RCT EMILIA (BO21977) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Teilpopulation 2: Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung**

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin Effektschätzer [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
Gesamtüberleben [a]	HR = 0;67 [0;45; 0;98] p = 0,0377 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität): Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC [b]	HR = 0;63 [0;47; 0;83] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Gesamtansprechrate	RR = 1,47 [1,09; 1,99] p = 0,0114 RRR[c] = 0,68 [0,50; 0,92] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala	Absolute Differenzen Keine Diarrhö: 29,1 % [17,44; 40,68] Moderate Diarrhö: -5,3 % [n.e.] schwerwiegende Diarrhö: -3,1 % [-7,86; 1,73] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur Symptomprogression	HR = 0,78 [0,58; 1,05] p = 0,0932 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Klinisch relevante Verbesserung der Symptome	RR = 1,26 [1,02; 1,56] p = 0,0323 RRR[c] = 0,79 [0,64; 0,98] Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
Sicherheit		

	Trastuzumab Emtansin vs. Lapatinib + Capecitabin Effektschätzer [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	**Ableitung des Ausmaßes**
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	RR = 0,54 [0,29; 1,00] p = 0,0515 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE ≥3	RR = 0,76 [0,63; 0,92] p = 0,0039 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Patienten mit UE Grad 3	RR = 0,75 [0,61; 0,93] p = 0,0073 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zielgrössenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folge-komplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Zusatznutzen, Ausmaß erheblich

a: Todesfälle
b: Fälle mit Progression
c: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Aus der EMILIA-Studie lassen sich Aussagen zu Trastuzumab Emtansin hinsichtlich folgender Vergleichstherapie und Populationen ableiten:

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben (Gesamtpopulation nach Roche-Position).

- Gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab, einem Taxan und Anthrazyklinen erhalten haben (G-BA-Position b)).

Daten für direkte Vergleiche mit den vom G-BA bestimmten ZVTen a), c) und d) lassen sich aus der EMILIA-Studie nicht ableiten.

a) Eine gesonderte Betrachtung der Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs erfolgt nicht, da sich diese 15 Patienten nach Progression auf ihre Primärtherapie aus Strahlentherapie und systemischer Therapie mit Trastuzumab und Taxan in einer vergleichbaren palliativen Therapiesituation wie Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom und Progress auf die systemische Vorbehandlung mit Trastuzumab und Taxan befinden.

c), d) Eine weitere Unterscheidung der Patienten ohne Anthrazyklinvorbehandlung nach dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen Anthrazykline wird nicht vorgenommen. Aufgrund medizinischer wie auch methodischer Aspekte wurde deshalb die Teilgruppe d) nicht abgetrennt oder gesondert ausgewiesen. Die Möglichkeit indirekter Vergleiche wurde geprüft. Aufgrund fehlender Studien mit den entsprechenden Patientenpopulationen konnten jedoch keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden (Details siehe 4.3.2.1).

Zudem spiegeln die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 die Ergebnisse in der Gesamtpopulation wider. Die konsistenten Ergebnisse der Interaktionstests für alle Endpunkte der EMILIA-Studienpopulation liefern keinen Hinweis auf eine effektmodifizierende Wirkung bezüglich des Einflusses einer Anthrazyklin-Vorbehandlung. Sie unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation. Daher beansprucht Roche den Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation auch für die Teilpopulationen 1 und 2.

Tabelle 4-196: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Roche Position:	
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan, die eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.	Erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
G-BA Position	
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend (Teilpopulation 1)	Erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Erwachsene Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline (Teilpopulation 2)	Erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

Studienberichte und zusätzliche Auswertungen zur EMILIA-Studie:

(1) EMILIA (BO21977). Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Date of Report 08/2012. 2012. [69]

(2) EMILIA (BO21977). Summary of second overall survival interim analysis in study TDM4370g/BO21977; Research report Mo. 1051968, Date of report 09/2012. 2012. [115]

(3) EMILIA (BO21977). Update Clinical Study Report – Protocol TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy – Report No. 1053350, January 2013. [116]

(4) Zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie (BO21977-TDM4370g). Roche, 2013. [79]

Publikationen zur EMILIA-Studie:

(1) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine 2012 Nov 8;367(19):1783-91. [109]

Studienregistereinträge zur EMILIA-Studie

(1) F.Hoffmann-La Roche Ltd. NCT00829166-Clinicaltrials.eu: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy Eudra CT No 2008-005713-22. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/DE [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008. [112]

(2) Genentech. NCT00829166-Clinicaltrials.gov: An Open-label Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) [online] last updated 04.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829166 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013. [110]

(3) F.Hoffmann-La Roche Ltd. NCT00829166-Pharmnet-bund: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy Eudra CT No- 2008-005713-22 - 79601 (EMILIA). URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008. [113]

(4) Hoffmann-La Roche. TDM4370g-Rochetrials: An Open-Label Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine+Lapatinib in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4370g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013. [114]

(5) F.Hoffmann-La Roche Ltd. EUCTR2008-005713-22-DE: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy - EMILIA [online] last updated 09.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-DE [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012. [111]

4.7 Referenzliste.

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

(1) IQWIG. Allgemeine Methoden Version 4.0 [online] 09.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Aufgerufen am 07.08.2012]. 2011.

(2) Roche. Kadcyla® Fachinformation Deutschland 11.2013. 2013

(3) Roche. Änderungsvorschläge, Anmerkungen und Widersprüche zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-071; 12.04.2013. 2013.

(4) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2020_Chemotherapie%20mit%20oder%20ohne%20zielgerichtete%20Substanzen%20beim%20metastasierten%20Mammakarzinom.pdf [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.

(5) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii11-vii19.

(6) DGHO, Wörmann B, Aebi S, Greil R, Harbeck N, Overkamp F, et al. Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau [online] 01.2013. URL: http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau [Aufgerufen am 19.04.2013]. 2013.

(7) DKG. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL [online] 07.2012. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf [Aufgerufen am 28.08.2012]. 2012.

(8) NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 3.2013 [online] 2013. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Aufgerufen am: 03.05.2013]. 2013.

(9) AGO. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Loko-regionäres Rezidiv Version 2013. 1D [online] 03.2013. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2018_Loko-regionaeres%20Rezidiv.pdf [Aufgerufen am 14.10.2013]. 2013.

(10) Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013 Oct 1;24(suppl 6):vi7-vi23.

(11) G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. Juni 2013 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 13.08.2013 B2 in Kraft getreten am 14. August 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf [Aufgerufen am 23.10.2013]. 2013.

(12) EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012) [online] 11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf 2012;[Aufgerufen am 11.07.2013].

(13) DGHO. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online] 11.2010. URL: http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [Aufgerufen am 11.07.2013]. 2010.

(14) Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol.Cancer 2011 May;21(4):750-5.

(15) G-BA. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib Zusammenfassende Dokumentation Stand: 23. Mai 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.

(16) G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 6. März 2013 für die Beratungsanforderung 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und Mitteilung über Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2013 May 29.

(17) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiviertes Mammakarzinom: Therapiekonzepte zum Erhalt der Lebensqualität. Deutsches Arzteblatt International 2010 Feb 12;107(6):85-91.

(18) Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. Adv.Exp.Med Biol 2007;608:1-22.

(19) Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual.Life Outcomes 2011;9:46.

(20) Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. Ann.Oncol 2011 May;22(5):1000-10.

(21) Schwartz FW. Gutachten zur krankheitsspezifischen Mortalität als klinische bzw. als patientenrelevante Endpunkte im GKV-System. Roche Pharma AG, Gutachten 2011.

(22) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 Jan;45(2):228-47.

(23) Roche. Non-protocol anti-cancer treatments for patients who progressed according to investigator assessment in EMILIA (BO21977). 2013.

(24) GlaxoSmithKline. Tyverb 250 mg Filmtabletten Fachinformation [online] 07.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(25) Roche. Herceptin® 150 mg Fachinformation [online] 01.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(26) Baxter Oncology. Onkotrone Fachinformation [online] 08.2010. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.

(27) Baxter Oncology. Endoxan® Fachinformation [online] 02.2012. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.

(28) Celgene. Abraxane 5 mg/ml Fachinformation [online] 08.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(29) EISAI. HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 04/2013. URL: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(30) Janssen. Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 11.2010. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.

(31) Lilly. GEMZAR® Fachinformation [online] 06.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(32) Medac. Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung Fachinformation [online] 02.2012. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.

(33) Onkovis. Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung Fachinformation [online] 07.2008. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2008.

(34) Onkovis. Paclitaxel onkovis Fachinformation [online] 07.2010. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2010.

(35) Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE® 10 mg/1 ml / - 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 02.2012. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 03.04.2013]. 2012.

(36) Roche. Xeloda Fachinformation [online] 05.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(37) Sanofi Aventis. Taxotere® 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 07.2012. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2012.

(38) Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac Fachinformation [online] 02.2011. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 22.10.2013]. 2011.

(39) Medac. Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online] 10.2012. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 22.10.2013]. 2012.

(40) Novartis Pharma. Afinitor® Fachinformation [online] 05.2013. URL: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 20.09.2013]. 2013.

(41) Awada AH, Dumez H, Hendlisz A, Wolter P, Besse-Hammer T, Uttenreuther-Fischer M, et al. Phase I study of pulsatile 3-day administration of afatinib (BIBW 2992) in combination with docetaxel in advanced solid tumors. Invest New Drugs 2013 Jun;31(3):734-41.

(42) Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, Bukowski RM, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2013 Jan 10;31(2):181-6.

(43) Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RTP, Raoul JL, Philip PA, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. Journal of Clinical Oncology 2013 Oct 1;31(28):3517-24.

(44) Marshall J, Hwang J, Eskens FA, Burger H, Malik S, Uttenreuther-Fischer M, et al. A Phase I, open-label, dose escalation study of afatinib, in a 3-week-on/1-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs 2013 Apr;31(2):399-408.

(45) Seiwert T, Sarantopoulos J, Kallender H, McCallum S, Keer HN, Blumenschein G, Jr. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Invest New Drugs 2013 Apr;31(2):417-24.

(46) Sessa C, Shapiro GI, Bhalla KN, Britten C, Jacks KS, Mita M, et al. First-in-human phase I dose-escalation study of the HSP90 inhibitor AUY922 in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2013 Jul 1;19(13):3671-80.

(47) Shah MA, Wainberg ZA, Catenacci DV, Hochster HS, Ford J, Kunz P, et al. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer. PLoS One. 2013;8(3):e54014.

(48) Shapiro GI, McCallum S, Adams LM, Sherman L, Weller S, Swann S, et al. A Phase 1 dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of once-daily oral foretinib, a multi-kinase inhibitor, in patients with solid tumors. Invest New Drugs 2013 Jun;31(3):742-50.

(49) Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber Strahlentherapie; Antworten. Hilfen. Perspektiven, Stand 3/2012 [online] 2012. URL: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/053_strahlen.pdf [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2013.

(50) DKG. Brustkrebs, Mammakarzinom - Strahlentherapie [online] aktualisiert 11.2011. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_brustkrebs_therapie_strahlentherapie,114377.html [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2011.

(51) Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther.Onkol. 2008 Jul;184(7):347-53.

(52) Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002 Sep 1;20(17):3665-73.

(53) Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Med Oncol 2008;25(1):81-7.

(54) Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 2006 Feb 1;106(3):494-504.

(55) Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: Post hoc analyses from the IPASS study. Lung Cancer 2013 Aug;81(2):280-7.

(56) NCI. Gastrointestinal Complications (PDQ®**)** [online] 09.2013. URL: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications/HealthProfessional/page5 [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2013.

(57) Hoekstra J, Vernooij-Dassen MJ, de VR, Bindels PJ. The added value of assessing the 'most troublesome' symptom among patients with cancer in the palliative phase. Patient.Educ.Couns. 2007 Feb;65(2):223-9.

(58) Chambers KK, McMillan SC. Measuring Bowel Elimination. In: Frank-Stromborg M, Olsen SJ, editors. Instruments for Clinical Health-Care Research. 3rd edition ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2004.

(59) DGHO. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung [online] Stand 08.2013. URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [Aufgerufen am 03.10.2013]. 2013.

(60) Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, Denham JW, Hauer-Jensen M, Marks LB, et al. Normal tissue effects: reporting and analysis. Semin Radiat Oncol 2003 Jul;13(3):189-202.

(61) Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. J Clin Oncol 2007 Nov 10;25(32):5121-7.

(62) EMA. REFLECTION PAPER ON THE REGULATORY GUIDANCE FOR THE USE OF HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE (HRQL) MEASURES IN THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS [online] 07.2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf [Aufgerufen am 03.10.2013]. 2005.

(63) FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [online] 12.2009. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf 2009;[Aufgerufen am 03.10.2013].

(64) Roche. PROTOCOL EMILIA: A RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III OPEN LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF TRASTUZUMAB MCC-DM1 VS. CAPECITABINE + LAPATINIB IN PATIENTS WITH HER2 POSITIVE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER WHO HAVE RECEIVED PRIOR TRASTUZUMAB BASED THERAPY Version A5 2008. 2008.

(65) FACIT. FACT-B Administration and scoring guidelines. 2003. Report No.: URL: www.facit.org.

(66) Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) Measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire: Abstract 216 page 604. Quality of Life Research 1999 8, 555-665. 1999. Kluwer Academic Publishers.

(67) Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2008;27(1):32.

(68) Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. Journal of Clinical Oncology 1997 Mar 1;15(3):974-86.

(69) Roche. Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs.

Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Date of Report 08/2012. 2012.

(70) Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res.Treat 2006 Dec;100(3):273-84.

(71) Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. J Clin Oncol 2003 May 1;21(9):1660-8.

(72) Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. Breast Cancer Res.Treat 1999 May;55(2):189-99.

(73) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005 Feb 1;23(4):792-9.

(74) Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000 Feb;18(3):623-31.

(75) Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality of life instrument. Lung Cancer 1995 Jun;12(3):199-220.

(76) Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. Journal of clinical epidemiology 57[9], 898-910. 1-9-2004.

(77) Roche. Final Clinical Study Report - Protocol TDM4450g (BO21976): A Randomized, Multicenter, Phase II Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs.Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease. Report No. 1051594. February 2013. 2013.

(78) Issell BF, Crooke ST. Maytansine. Cancer Treat Rev 1978 Dec;5(4):199-207.

(79) Roche. Zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie (BO21977-TDM4370g). 2013.

(80) IQWIG. IQWiG-Berichte - Nr. 177 Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online] 06.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-

27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 12.07.2013]. 2013.

(81) Siddiqui O. Statistical methods to analyze adverse events data of randomized clinical trials. J Biopharm.Stat. 2009 Sep;19(5):889-99.

(82) RKI. Krebs in Deutschland 2007/2008 8. Ausgabe 2012 [online] 2012. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html;jsessionid=C6511404A56D0713CFAA559C2BDBC84E.2_cid030 [Aufgerufen am 21.11.2012]. 2012.

(83) Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann.Oncol. 2009 Nov;20(11):1771-85.

(84) EMA. Note for guidance on studies in support of special populations: geriatrics (CPMP/ICH/379/95) [online] 03.1994. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf 1994;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(85) EMA. Adequacy of guidance on the Elderly regarding Medicinal Products for human use,Doc.Ref.EMEA/498920/ [online] 12.2006. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500049541.pdf 2006;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(86) FDA. Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions ans Answers [online] 02.2012. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM189544.pdf 2012;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(87) ICH. Final Concept Paper E7(R1): Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (Revision of the ICH E7 Guideline) [online] 10.2008. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Q_As/E7R1_Final_Concept_Paper.pdf 2008;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(88) Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J.Clin.Oncol. 1987 Jan;5(1):55-61.

(89) Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. J.Clin.Oncol. 1988 Jan;6(1):89-97.

(90) Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. Am.J.Med. 1986 Sep;81(3):381-6.

(91) Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. Cancer Res. 1979 May;39(5):1552-62.

(92) Campone M, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. Eur J Cancer 2013 Aug;49(12):2621-32.

(93) Yardley DA. Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents. Clin Breast Cancer 2010 Feb;10(1):64-73.

(94) EMA. EMA. Draft EPAR Kadcyla September 2013. 2013.

(95) EMA. Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95) [online] 07.1996. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf 1996;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(96) EMA. Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data CPMP/ICH/289/95 [online] 09.1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf 1998;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(97) Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N.Engl.J.Med. 2001 May 3;344(18):1351-7.

(98) FDA. Guidance for Industry Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [online] 09.2005. URL: http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126396.pdf 2005;[Aufgerufen am 12.12.2012].

(99) Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, Lee WM, Pockros P, Heathcote EJ, et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Consensus Interferon Study Group. Hepatology 1999 Sep;30(3):787-93.

(100) Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 2001;41:815-50.

(101) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am.J.Clin.Oncol. 1982 Dec;5(6):649-55.

(102) Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M, Serra V, Guzman M, Nijkamp W, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. Cancer Res. 2008 Nov 15;68(22):9221-30.

(103) Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. Breast Cancer Res.Treat 2011 Jul;128(2):347-56.

(104) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. Cancer cell 2004 Aug;6(2):117-27.

(105) Jones SE. Considerations in treatment choice for metastatic breast cancer. Breast Cancer 2008;15(1):35-9.

(106) Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann.Oncol 2002 May;13(5):699-709.

(107) Roche. Summary of Data from the Primary Analysis of Study TDM4997g/BO25734 (TH3RESA) September 2013. 2013.

(108) Roche. Specific Treatment of Physician choice and prior treatment in TH3RESA (BO25734). 2013.

(109) Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine 2012 Nov 8;367(19):1783-91.

(110) Genentech. NCT00829166-Clinicaltrials.gov: An Open-label Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine + Lapatinib in Patients With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) [online] last updated 04.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829166 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(111) F.Hoffmann-La Roche Ltd. EUCTR2008-005713-22-DE: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy - EMILIA [online] last updated 09.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005713-22-DE [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(112) F.Hoffmann-La Roche Ltd. NCT00829166-Clinicaltrials.eu: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy Eudra CT No 2008-005713-22. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/DE [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008.

(113) F.Hoffmann-La Roche Ltd. NCT00829166-Pharmnet-bund: A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy Eudra CT No- 2008-005713-22 - 79601 (EMILIA). URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008.

(114) Hoffmann-La Roche. TDM4370g-Rochetrials: An Open-Label Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine+Lapatinib in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (EMILIA) [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4370g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(115) Roche. Summary of second overall survival interim analysis in study TDM4370g/BO21977; Research report No. 1051968, Date of report 09/2012. 2012.

(116) Roche. Update Clinical Study Report - Protocol TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy - Report No. 1053350, January 2013. 2013.

(117) Roche. Summary of prior treatment for LABC Patients in EMILIA (BO21977). 2013.

(118) Schneeweiss A. Stellungnahme zu Bestimmung der Strahlentherapie als zweckmässige Vergleichstherapie durch den G-BA für die Therapie mit T-DM1 beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen HER2-positiven Brustkrebs nach Progression nach Taxan und Trastuzumab. Gutachten 2013. 2013.

(119) Roche. Handauswertung bezüglich möglicher Kontraindikationen für Anthrazykline in der Vorbehandlung vor Randomisierung in die EMILIA-Studie für Patienten in EMILIA ohne Anthrazyklinvorbehandlung. 2013.

(120) MMF GmbH. Therapie Monitor Mammakarzinom Wellen Q2/2010 und Q2/2012. 2012.

(121) Langeneckert A. Finales PEI Beratungsprotokoll September 2013. 2013.

(122) Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006 Feb 18;367(9510):595-604.

(123) Iomedico. Tumorregister Mammakarzinom Auswertung Dezember 2012 zu Basis Demographie. 2012.

(124) TRM. Tumorstatistik: Basisstatistiken C50: Mammakarzinom (Frauen) [online] 04.2013. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C50f_G.pdf [Aufgerufen am 22.10.2013]. 2013.

(125) FDA. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online] 05.2007. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. [Aufgerufen am 19.09.2013]. 2007.

(126) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the

United States, National Cancer Institute of Canada. J.Natl.Cancer Inst. 2000 Feb 2;92(3):205-16.

(127) RTOG. A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF SANDOSTATIN LAR® DEPOT (OCTREOTIDE ACETATE) IN PREVENTING OR REDUCING THE SEVERITY OF CHEMORADIATION-INDUCED DIARRHEA IN PATIENTS WITH ANAL OR RECTAL CANCER November 2005. 2005.

(128) FACIT. FACT-B Fragebogen: German. 2012.

(129) DKG. Patientenleitlinie; Brustkrebs II Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung [online] 2011. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/186_LL_Brustkrebs_II.pdf [Aufgerufen am 15.10.2013]. 2011.

(130) Roche. Trastuzumab Emtansin EU RMP Version 3.1. 2013.

(131) Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer 2010;10:337.

(132) Bender BC, Schaedeli-Stark F, Koch R, Joshi A, Chu YW, Rugo H, et al. A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of thrombocytopenia characterizing the effect of trastuzumab emtansine (T-DM1) on platelet counts in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Cancer Chemother.Pharmacol. 2012 Oct;70(4):591-601.

(133) Ling WH, Lee SC. Inter-ethnic differences--how important is it in cancer treatment? Ann Acad.Med Singapore 2011 Aug;40(8):356-61.

(134) Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, et al. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. J Clin Oncol 2002 Sep 1;20(17):3683-90.

(135) Baselga J, Cortès J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012 Jan 12;366(2):109-19.

(136) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst 2005 Mar 2;97(5):339-46.

(137) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.

(138) Yamaori S, Yamazaki H, Iwano S, Kiyotani K, Matsumura K, Saito T, et al. Ethnic differences between Japanese and Caucasians in the expression levels of mRNAs for

CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7: lack of co-regulation of the expression of CYP3A in Japanese livers. Xenobiotica 2005 Jan;35(1):69-83.

(139) Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncol 2012 Apr;13(4):e148-e160.

(140) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J.Clin.Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.

(141) Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010;15(9):924-34.

(142) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. Journal of Clinical Oncology 2005 Jul 1;23(19):4265-74.

(143) von Minckwitz G., Schwedler K, Schmidt M, Barinoff J, Mundhenke C, Cufer T, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur.J.Cancer 2011 Oct;47(15):2273-81.

(144) Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Tripathy D, Yood MU, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. Breast Cancer Res.Treat 2012 Oct;135(3):875-83.

(145) EMA. Points to consider on application with 1. metaanalyses; 2. one pivotal study [online] 05.2001. URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf [Aufgerufen am 12.12.2012]. 2001.

(146) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N.Engl.J.Med. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.

(147) Benson AB, III, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol 2004 Jul 15;22(14):2918-26.

(148) Berger AK., Hermann T. Therapie der chemotherapieinduzierten Mukositis und Diarrhö in der Behandlung solider Tumoren. J GASTROENTEROL HEPATOL ERKR 8[3], 7. 2010.

(149) G-BA. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesauschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) [online] 02.2012. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-623/DMP-RL_2012-02-16.pdf [Aufgerufen am 07.12.2012]. 2012.

(150) Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J.Clin.Oncol. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)
Datum der Suche	02.10.2013
Zeitsegment	1946 bis Suchdatum 02.10.2013
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[18]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	("RO 5304020" OR "RO5304020" OR "RG3502" OR "R3502" OR "RG-3502" OR "R-3502" OR "Pro-132365" OR "PRO132365") AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	0
S2	("TDM-1" OR "T-DM1" OR "T-DM-1" OR "TrastuzumabDM1" OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Trastuzumab Emtansin" OR "Trastuzumab-emtansine" OR "Trastuzumab-emtansin" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab-MCC-DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "Trastuzumab-DM-1" OR "Trastuzumab-MCC-DM-1" OR "trastuzumab-mertansine" OR "trastuzumab-maytansinoid-conjugate" OR "Kadcyla") AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	11
S3	(s1 OR s2) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	11
S4	(MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms:C.17.800.090.500") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Breast Neoplasms:C.04.588.180")) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	95047
S6	ti(breast*) AND ti(cancer*) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	50078
S7	ab(breast*) AND ab(cancer*) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	71090
S8	ti(mamma*) AND ti(carcinoma*) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	1359
S9	ab(mamma*) AND ab(carcinoma*) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	2481
S10	(s6 or s7 or s8 or s9) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	81966
S11	(s4 or s10) AND (human(yes) AND mesh.exact("young adult" OR "aged" OR "middle aged" OR "aged,80 and over" OR "adult"))	108681
S12	ti(random*)	110840
S13	ab(random*)	653332

[18] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

S14	ti(RCT*)	735
S15	ab(RCT*)	15948
S16	clinical* AND trial*	889302
S17	s12 or s13 or s14 or s15 or s16	1272406
S18	s3 AND s11 AND s17	10

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)
Datum der Suche	02.10.2013
Zeitsegment	1947 bis Suchdatum 03.10.2013
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[19]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	("RO 5304020" OR "RO5304020" OR "RG3502" OR "R3502" OR "RG-3502" OR "R-3502" OR "Pro-132365" OR "PRO132365") AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	0
S2	("TDM-1" OR "T-DM1" OR "T-DM-1" OR "TrastuzumabDM1" OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Trastuzumab Emtansin" OR "Trastuzumab-emtansine" OR "Trastuzumab-emtansin" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab-MCC-DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "Trastuzumab-DM-1" OR "Trastuzumab-MCC-DM-1" OR "trastuzumab-mertansine" OR "trastuzumab-maytansinoid-conjugate" OR "Kadcyla") AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	19
S3	(S1 OR S2) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	19
S4	(EMB.EXACT("estrogen receptor positive breast cancer") OR EMB.EXACT("inflammatory breast cancer") OR EMB.EXACT("triple negative breast cancer") OR EMB.EXACT("Paget nipple disease") OR EMB.EXACT("breast sarcoma") OR EMB.EXACT("breast adenocarcinoma") OR EMB.EXACT("intraductal carcinoma") OR EMB.EXACT("breast carcinoma") OR EMB.EXACT("breast carcinogenesis") OR EMB.EXACT("basal like breast cancer") OR EMB.EXACT("cystosarcoma phylloides") OR EMB.EXACT("hereditary breast and ovarian cancer syndrome") OR EMB.EXACT.EXPLODE("breast tumor") OR EMB.EXACT("breast metastasis") OR EMB.EXACT("breast cancer")) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	106217
S5	ti(breast*) AND ti(cancer*) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	52847
S6	ab(breast*) AND ab(cancer*) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother"	73820

[19] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

	OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	
S7	ti(mamma*) AND ti(carcinoma*) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	1235
S8	ab(mamma*) AND ab(carcinoma*) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	2249
S9	(s4 or s5 or s6 or s7 or s8) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	115050
S10	(ti(random*) OR ab(random*)) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	362536
S11	(ti(RCT*) OR ab(RCT*)) AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	4644
S12	clinical* AND trial* AND (human(yes) AND fsu("adolescent" OR "hospitalized adolescent" OR "middle aged" OR "frail elderly" OR "aged" OR "adolescent father" OR "adolescent parent" OR "juvenile" OR "adolescent mother" OR "adult" OR "very elderly" OR "aged hospital patient"))	587301
S13	s10 or s11 or s12	715455
S14	s3 and s9 and s13	13

Datenbankname	EMBASE Alert	
Suchoberfläche	Proquest (http://search.proquest.com/professional/advanced)	
Datum der Suche	03.10.2013	
Zeitsegment	Ohne Zeitbegrenzung bis Suchdatum 03.10.2013	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[20]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	"RO 5304020" OR "RO5304020" OR "RG3502" OR "R3502" OR "RG-3502" OR "R-3502" OR "Pro-132365" OR "PRO132365"	0
S2	"TDM-1" OR "T-DM1" OR "T-DM-1" OR "TrastuzumabDM1" OR "Trastuzumab Emtansine" OR "Trastuzumab Emtansin" OR "Trastuzumab-emtansine" OR "Trastuzumab-emtansin" OR "Trastuzumab-DM1" OR "Trastuzumab DM1" OR "Trastuzumab-MCC-DM1" OR "Trastuzumab MCC DM1" OR "Trastuzumab-DM-1" OR "Trastuzumab-MCC-DM-1" OR "trastuzumab-mertansine" OR "trastuzumab-maytansinoid-conjugate" OR "Kadcyla"	11
S3	S1 OR s2	11
S6	ti(breast*) AND ti(cancer*)	3069
S7	ab(breast*) AND ab(cancer*)	4946
S8	S6 OR s7	5278
S9	ti(mamma*) AND ti(carcinoma*)	36
S10	ab(mamma*) AND ab(carcinoma*)	215
S11	S9 OR S10	224
S13	ti(random*) OR ab(random*)	16816
S14	ti(RCT*) OR ab(RCT*)	816
S15	clinical* AND trial*	12087
S16	S13 OR S14 OR S15	23609
S18	EMB.EXACT("estrogen receptor positive breast cancer") OR EMB.EXACT("inflammatory breast cancer") OR EMB.EXACT("breast cancer") OR EMB.EXACT("triple negative breast cancer") OR EMB.EXACT("Paget nipple disease") OR EMB.EXACT("breast sarcoma") OR EMB.EXACT("breast adenocarcinoma") OR EMB.EXACT("intraductal carcinoma") OR EMB.EXACT("breast carcinoma") OR EMB.EXACT("breast carcinogenesis") OR EMB.EXACT("basal like breast cancer") OR EMB.EXACT("cystosarcoma phylloides") OR EMB.EXACT("hereditary breast and ovarian cancer syndrome") OR EMB.EXACT("breast metastasis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("breast tumor")	5271
S19	S8 OR S11 OR S18	5860
S20	S3 AND S16 AND S19	7
Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	

[20] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)
Datum der Suche	03.10.2013
Zeitsegment	Ohne Zeitbegrenzung bis zum Suchdatum 03.10.2013
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	„RO 5304020" OR "RO5304020" OR "RG3502" OR "R3502" OR "RG-3502" OR "R-3502" OR "Pro-132365" OR "PRO132365" in Trials (Word Variations have been searched)	0
2	"TDM-1" or "T-DM1" or "T-DM-1" or "TrastuzumabDM1" or "Trastuzumab Emtansine" or "Trastuzumab Emtansin" or "Trastuzumab-emtansine" or "Trastuzumab-emtansin" or "Trastuzumab-DM1" or "Trastuzumab DM1" or "Trastuzumab-MCC-DM1" or "Trastuzumab MCC DM1" or "Trastuzumab-DM-1" or "Trastuzumab-MCC-DM-1" or "trastuzumab-mertansine" or "trastuzumab-maytansinoid-conjugate" or "Kadcyla" in Trials (Word Variations have been searched)	2
3	#1 or #2	2
4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	7967
5	breast*:ti,ab in Trials (Word Variations have been searched)	15847
6	cancer*:ti,ab in Trials (Word Variations have been searched)	40982
7	#5 and #6	11736
8	mamma*:ti,ab	877
9	carcinoma*:ti,ab	11174
10	#8 and #9	128
11	#4 or #7 or #10	14089
12	#3 and #11	2

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Embase (OvidSP):1974-27.06.2013
Datum der Suche 28.06.2013

1 exp breast tumor/ (336653)
2 (breast$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (372357)
3 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (33794)
4 or/1-3 (384952)
5 epidermal growth factor receptor 2/ (22248)
6 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (31913)
7 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (9398)
8 5 or 6 or 7 (39789)
9 4 and 8 (27482)
10 taxane derivative/ or paclitaxel derivative/ or paclitaxel/ or docetaxel/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (83365)
11 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (65149)
12 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (31511)
13 or/10-12 (87319)
14 Trastuzumab/ or (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (20523)
15 13 and 14 (8337)
16 9 and 15 (3592)
17 Random$.tw. or clinical trial$.mp. or exp health care quality/ (3083988)
18 animal/ (1829928)
19 animal experiment/ (1696804)
20 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. (5704607)
21 or/18-20 (5704607)
22 exp human/ (14554004)
23 human experiment/ (313645)
24 or/22-23 (14555440)
25 21 not (21 and 24) (4565066)
26 17 not 25 (2937040)
27 16 and 26 (2419)
28 limit 27 to embase (2292)

Suchfilter:
Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association 2006;94(1):41-7.

Nachrecherche
Embase (OvidSP):1974-2013/09/30
Datum der Suche 1.10.2013

1 exp breast tumor/ (349892)
2 (breast$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (387387)
3 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (34588)
4 or/1-3 (400180)
5 epidermal growth factor receptor 2/ (23556)
6 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (34658)
7 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (10338)
8 5 or 6 or 7 (42870)
9 4 and 8 (29925)
10 taxane derivative/ or paclitaxel derivative/ or paclitaxel/ or docetaxel/ or (taxane or taxanes).ti,ab,ot,hw,rn. (86925)
11 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (67578)
12 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (33028)
13 or/10-12 (91131)
14 Trastuzumab/ or (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (21672)
15 13 and 14 (8739)
16 9 and 15 (3835)
17 Random$.tw. or clinical trial$.mp. or exp health care quality/ (3200870)
18 animal/ (1889848)
19 animal experiment/ (1717916)
20 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. (5819410)
21 or/18-20 (5819410)
22 exp human/ (14983864)
23 human experiment/ (316823)
24 or/22-23 (14985305)
25 21 not (21 and 24) (4638337)

26 17 not 25 (3047951)
27 16 and 26 (2571)
28 2013$.em. (1233745)
29 (201306$ or 201307$ or 201308$ or 201309$ or 201310$).dd. (443322)
30 28 or 29 (1233745)
31 27 and 30 (345)

Suchfilter:
Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. Journal of the Medical Library Association 2006;94(1):41-7.

Medline (OvidSP):1946-June Wk 3
Datum der Suche 28.06.2013

1 exp breast neoplasms/ or Carcinoma, Ductal, Breast/ (215696)
2 exp breast/ (31054)
3 exp neoplasms/ (2509930)
4 2 and 3 (17185)
5 (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (257786)
6 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (35304)
7 1 or 4 or 5 or 6 (278831)
8 Receptor, erbB-2/ (17079)
9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (26304)
10 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (7348)
11 or/8-9 (26304)
12 7 and 11 (17570)
13 exp taxoids/ or taxane$.ti,ab,ot,hw,rn. (33127)
14 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (27955)
15 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (14786)
16 or/13-15 (39860)
17 (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (8613)
18 16 and 17 (1854)
19 12 and 18 (1268)
20 randomized controlled trial.pt. or "randomized controlled trials as topic"/ (452664)
21 controlled clinical trial.pt. (87691)
22 random$.ti,ot. (103416)

23 placebo.ab. (144978)
24 drug therapy.fs. (1682923)
25 random$.ab. (616417)
26 trial.ab. (276141)
27 groups.ab. (1210604)
28 or/20-27 (3270217)
29 animals/ not (animals/ and humans/) (3819183)
30 28 not 29 (2785025)
31 19 and 30 (1168)

Suchfilter basierend auf:
Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. Box 6.4.c: Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: sensitivity -maximizing version (2009 version); OVID format. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Nachrecherche
Medline (OvidSP):1946-2013/9/ Wk 3
Datum der Suche 1.10.2013

1 exp breast neoplasms/ or Carcinoma, Ductal, Breast/ (226016)
2 exp breast/ (32176)
3 exp neoplasms/ (2592552)
4 2 and 3 (17905)
5 (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (271075)
6 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (36636)
7 1 or 4 or 5 or 6 (292600)
8 Receptor, erbB-2/ (18282)
9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (28213)
10 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (7821)
11 or/8-9 (28213)
12 7 and 11 (18812)
13 exp taxoids/ or taxane$.ti,ab,ot,hw,rn. (35099)
14 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (29917)
15 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (15224)
16 or/13-15 (42393)

17 (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (8871)
18 16 and 17 (1910)
19 12 and 18 (1300)
20 randomized controlled trial.pt. or "randomized controlled trials as topic"/ (482025)
21 controlled clinical trial.pt. (89224)
22 random$.ti,ot. (111186)
23 placebo.ab. (155394)
24 drug therapy.fs. (1753686)
25 random$.ab. (658632)
26 trial.ab. (299080)
27 groups.ab. (1263660)
28 or/20-27 (3415580)
29 animals/ not (animals/ and humans/) (3941632)
30 28 not 29 (2911473)
31 19 and 30 (1199)
32 2013$.yr. (274824)
33 (201306$ or 201307$ or 201308$ or 201309$ or 201310$).ed,dc. (248624)
34 32 or 33 (328588)
35 31 and 34 (36)

Suchfilter basierend auf:
Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. Box 6.4.c: Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: sensitivity -maximizing version (2009 version); OVID format. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Medline In-Process Citations (OvidSP): bis zum 27.06.2013
Medline Daily Update (OvidSP): bis zum 27.06.2013
Datum der Suche 28.06.2013

1 exp breast neoplasms/ or Carcinoma, Ductal, Breast/ (171)
2 exp breast/ (31)
3 exp neoplasms/ (1628)
4 2 and 3 (22)
5 (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (11626)
6 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (792)
7 1 or 4 or 5 or 6 (12034)
8 Receptor, erbB-2/ (27)
9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (1704)
10 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (555)
11 or/8-9 (1704)
12 7 and 11 (1181)
13 exp taxoids/ or taxane$.ti,ab,ot,hw,rn. (383)

14 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (1246)
15 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (681)
16 or/13-15 (2005)
17 (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (464)
18 16 and 17 (80)
19 12 and 18 (55)
20 randomized controlled trial.pt. or "randomized controlled trials as topic"/ (1079)
21 controlled clinical trial.pt. (65)
22 random$.ti,ot. (9914)
23 placebo.ab. (6415)
24 drug therapy.fs. (1146)
25 random$.ab. (49783)
26 trial.ab. (17754)
27 groups.ab. (89225)
28 or/20-27 (136183)
29 animals/ not (animals/ and humans/) (1907)
30 28 not 29 (135820)
31 19 and 30 (22)

Suchfilter basierend auf:
Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. Box 6.4.c: Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: sensitivity -maximizing version (2009 version); OVID format. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Nachrecherche
Medline In-Process Citations (OvidSP): up to 2013/09/30
Medline Daily Update (OvidSP): up to 2013/09/30
Datum der Suche 1.10.2013

1 exp breast neoplasms/ or Carcinoma, Ductal, Breast/ (283)
2 exp breast/ (31)
3 exp neoplasms/ (2603)
4 2 and 3 (22)
5 (breast$ adj5 (neoplasm$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (12257)
6 (mammar$ adj5 (neoplas$ or cancer$ or tumo?r$ or metasta$ or carcinoma$ or adenocarcinoma$ or sarcoma$ or dcis or ductal or infiltrat$ or intraductal$ or lobular or medullary)).ti,ab,ot,hw. (793)
7 1 or 4 or 5 or 6 (12667)
8 Receptor, erbB-2/ (44)

9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) adj2 (receptor$ or protein$ or oncoprotein$))).ti,ab,ot,hw. (1724)
10 ((ErbB2 or ErbB 2 or HER2$ or HER 2$ or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or (neu or neuregulin)) adj5 (breast$ or mammar$)).ti,ab,ot,hw. (558)
11 or/8-9 (1724)
12 7 and 11 (1205)
13 exp taxoids/ or taxane$.ti,ab,ot,hw,rn. (408)
14 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan or 33069-62-4).ti,ab,ot,hw,rn. (1281)
15 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot or 114977-28-5).ti,ab,ot,hw,rn. (723)
16 or/13-15 (2066)
17 (trastuzumab or Herceptin or herclon or 180288-69-1).ti,ab,ot,hw,rn. (490)
18 16 and 17 (76)
19 12 and 18 (52)
20 randomized controlled trial.pt. or "randomized controlled trials as topic"/ (1062)
21 controlled clinical trial.pt. (51)
22 random$.ti,ot. (10549)
23 placebo.ab. (6928)
24 drug therapy.fs. (2189)
25 random$.ab. (52962)
26 trial.ab. (18914)
27 groups.ab. (95504)
28 or/20-27 (145721)
29 animals/ not (animals/ and humans/) (2696)
30 28 not 29 (145113)
31 19 and 30 (24)
32 2013$.yr. (436780)
33 (201306$ or 201307$ or 201308$ or 201309$ or 201310$).ed,dc. (321341)
34 32 or 33 (469146)
35 31 and 34 (16)

Suchfilter basierend auf:
Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. Box 6.4.c: Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: sensitivity -maximizing version (2009 version); OVID format. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley). Issue 6/June: 2013
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley). Issue 6/June:2013
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Wiley). Issue 2:2013
Health Technology Assessment Database (HTA) (Wiley). Issue 2:2013
Datum der Suche 28.06.2013

#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees 7856
#2 MeSH descriptor: [Breast] explode all trees 569
#3 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees 46390
#4 #2 and #3 253
#5 ((breast) near/5 (neoplasm* or cancer* or tumo?r* or metasta* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or dcis or ductal or infiltrat* or intraductal* or lobular or medullary)):ti,ab,kw 14721
#6 ((mammar*) near/5 (neoplasm* or cancer* or tumo?r* or metasta* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or dcis or ductal or infiltrat* or intraductal* or lobular or medullary)):ti,ab,kw 144
#7 #1 or #4 or #5 or #6 14770
#8 MeSH descriptor: [Receptor, erbB-2] this term only 347
#9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2* or HER 2* or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) near/2 (receptor* or protein* or oncoprotein*))):ti,ab,kw 2448
#10 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2* or HER 2* or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) near/5 (breasr* or mammar*))):ti,ab,kw 2445
#11 #9 or #10 2448
#12 #7 and #11 695
#13 MeSH descriptor: [Taxoids] explode all trees 1924
#14 taxane*:ti,ab,kw 400
#15 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan):ti,ab,kw 2547
#16 33069-62-4 2
#17 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot):ti,ab,kw 1452
#18 114977-28-5 1
#19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 3939
#20 (trastuzumab or Herceptin or herclon):ti,ab,kw 323
#21 180288-69-1 0
#22 #20 or #21 323
#23 #19 and #22 137
#24 #12 and #23 107

Suche in CDSR ergab 2 Publikationen.
Suche in CENTRAL ergab 101 Publikationen.
Suche in DARE ergab 0 Publikationen.
Suche in HTA ergab 2 Publikationen.

Nachrecherche
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley). Issue 9/September: 2013
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley). Issue 9/September:2013
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Wiley). Issue 3/July:2013
Health Technology Assessment Database (HTA) (Wiley). Issue 3/July:2013
Datum der Suche 1.10.2013

#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees 7967
#2 MeSH descriptor: [Breast] explode all trees 574
#3 MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees 47114
#4 #2 and #3 254
#5 ((breast) near/5 (neoplasm* or cancer* or tumo?r* or metasta* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or dcis or ductal or infiltrat* or intraductal* or lobular or medullary)):ti,ab,kw 14845
#6 ((mammar*) near/5 (neoplasm* or cancer* or tumo?r* or metasta* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or dcis or ductal or infiltrat* or intraductal* or lobular or medullary)):ti,ab,kw 144
#7 #1 or #4 or #5 or #6 14894
#8 MeSH descriptor: [Receptor, erbB-2] this term only 352
#9 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2* or HER 2* or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) near/2 (receptor* or protein* or oncoprotein*))):ti,ab,kw 2463
#10 (ErbB2 or ErbB 2 or HER2* or HER 2* or cd340 or cd-340 or "cluster of differentiation 340" or ((neu or neuregulin) near/5 (breasr* or mammar*))):ti,ab,kw 2460
#11 #9 or #10 2463
#12 #7 and #11 702
#13 MeSH descriptor: [Taxoids] explode all trees 1943
#14 taxane*:ti,ab,kw 406
#15 (paclitaxel or "abi 007" or abi007 or abraxane or anzatax or asotax or biotax or bms 181339 or bms181339 or bristaxol or britaxol or coroxane or formoxol or genexol or hunxol or ifaxol or infinnium or intaxel or medixel or mitotax or nsc 125973 or nsc125973 or onxol or paclitaxel or pacxel or padexol or parexel or paxceed or paxene or paxus or praxel or taxocris or taxol or taxus or taycovit or yewtaxan):ti,ab,kw 2579
#16 33069-62-4 2
#17 (docetaxel or daxotel or dexotel or docefrez or lit 976 or lit976 or nsc 628503 or nsc628503 or oncodocel or rp 56976 or rp56976 or taxoter or taxotere or texot):ti,ab,kw 1484
#18 114977-28-5 1
#19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 4002
#20 (trastuzumab or Herceptin or herclon):ti,ab,kw 327
#21 180288-69-1 0
#22 #20 or #21 327
#23 #19 and #22 138
#24 #12 and #23 from 2013 to 2013 2

Suche in CDSR ergab 1 Publikationen.
Suche in CENTRAL ergab 1 Publikationen.
Suche in DARE ergab 0 Publikationen.
Suche in HTA ergab 0 Publikationen.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	14.11.2013
Suchstrategie	**3 Suchstrategien** **A.** (RO 5304020) OR (RO5304020) OR (RG3502) OR (R3502) OR (RG-3502) OR (R-3502) OR (Pro-132365) OR (PRO132365) **B.** (TDM-1) OR (T-DM1) OR (T-DM-1) OR (TrastuzumabDM1) OR (Trastuzumab Emtansine) OR (Trastuzumab Emtansin) OR (Trastuzumab-emtansine) OR (Trastuzumab-emtansin) OR (Trastuzumab-DM1) OR (Trastuzumab DM1) OR (Trastuzumab-MCC-DM1) OR (Trastuzumab MCC DM1) **C**. (Trastuzumab-DM-1) OR (Trastuzumab-MCC-DM-1) OR (trastuzumab-mertansine) OR

	(trastuzumab-maytansinoid-conjugate) OR (Kadcyla)
Treffer	Mit Suche A: 1 Treffer Mit Suche B: 29 Treffer Mit Suche C: 18 Treffer Duplikate/Triplikate: 22 **Gesamttreffer: 33**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	32
Einschluss	1 (EMILIA)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05.10.2013
Suchstrategie	Gesucht wurde in „Interventions“ (RO 5304020) OR (RO5304020) OR (RG3502) OR (R3502) OR (RG-3502) OR (R-3502) OR (Pro-132365) OR (PRO132365) OR (TDM-1) OR (T-DM1) OR (T-DM-1) OR (TrastuzumabDM1) OR (Trastuzumab Emtansine) OR (Trastuzumab Emtansin) OR (Trastuzumab-emtansine) OR (Trastuzumab-emtansin) OR (Trastuzumab-DM1) OR (Trastuzumab DM1) OR (Trastuzumab-MCC-DM1) OR (Trastuzumab MCC DM1) OR (Trastuzumab-DM-1) OR (Trastuzumab-MCC-DM-1) OR (trastuzumab-mertansine) OR (trastuzumab-maytansinoid-conjugate) OR (Kadcyla)
Treffer	127 Treffer für 54 Studien Duplikate: 4 **Gesamttreffer: 50**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	49
Einschluss	1 (EMILIA)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	14.11.2013
Suchstrategie	(RO 5304020) OR (RO5304020) OR (RG3502) OR (R3502) OR (RG-3502) OR (R-3502) OR (Pro-132365) OR (PRO132365) OR (TDM-1) OR (T-DM1) OR (T-DM-1) OR (TrastuzumabDM1) OR (Trastuzumab Emtansine) OR (Trastuzumab Emtansin) OR (Trastuzumab-emtansine) OR (Trastuzumab-emtansin) OR (Trastuzumab-DM1) OR (Trastuzumab DM1) OR (Trastuzumab-MCC-DM1) OR (Trastuzumab MCC DM1) OR (Trastuzumab-DM-1) OR (Trastuzumab-MCC-DM-1) OR (trastuzumab-mertansine) OR (trastuzumab-maytansinoid-conjugate) OR (Kadcyla)
Treffer	**18 Treffer**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	17
Einschluss	1 (EMILIA)

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	14.11.2013
Suchstrategie	**3 Suchstrategien in „Textfelder“:** **A.** (RO 5304020) ODER (RO5304020) ODER (RG3502) ODER (R3502) ODER (RG-3502) ODER (R-3502) ODER (Pro-132365) ODER (PRO132365) **B.** T-DM1 ODER TDM-1 ODER T-DM-1 ODER TrastuzumabDM1 ODER Trastuzumab-DM-1 ODER Trastuzumab-DM1 ODER Trastuzumab DM1 ODER Trastuzumab-MCC-DM1 ODER Trastuzumab MCC DM1 **C.** Trastuzumab-MCC-DM-1 ODER trastuzumab

	emtansine ODER trastuzumab emtansin ODER trastuzumab-emtansine ODER trastuzumab-emtansin ODER kadcyla ODER trastuzumab-maytansinoid-conjugate
Treffer	Suche A: 0 Treffer Suche B: 8 Treffer Suche C: 7 Treffer Duplikate: 4 **Gesamttreffer: 11**
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	10
Einschluss	1 (EMILIA)

Studienregister	Roche trials database: Clinical Trial Registry and results database
Internetadresse	http://www.roche-trials.com/
Datum der Suche	14.11.2013
Suchstrategie	Nach Produkt Trastuzumab emtansine; RO 5304020
Treffer	**15 Treffer** (30 Treffer davon jeweils 15 Protokolle; 15 dazugehörige Studienergebnisse-vorlagen**)
Offensichtliche Verletzung der Einschlusskriterien	14
Einschluss	1 (EMILIA jeweils Protokoll + dazugehörige Ergebnisvorlagen**)
**Es werden aber nicht immer Ergebnisse präsentiert	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister: Clinical Trials.gov
http://clinicaltrials.gov/ct2/search
01.10.2013

Suchbegriffe	Treffer
Condition: (HER2 OR erbb2 OR "HER 2") AND "breast cancer" Interventions: (taxane* OR paclitaxel OR docetaxel) AND (trastuzumab OR Herceptin)	160
Total	**160**

Studienregister: EU Clinical Trials Register
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche 01.10.2013 (Studien ab 2004)

Suchbegriffe	Treffer
(breast AND cancer) AND (HER2 OR ERBB2) AND ((trastuzumab OR herceptin) AND (taxane OR taxanes OR paclitaxel OR docetaxel))	93
Total	**93**

Studienregister: WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
http://www.who.int/ictrp/en/
Datum der Suche 01.10.2013

Advanced search option:

Search box	Suchbegriffe	Treffer
Title	Breast AND cancer	
Condition	HER2 OR erbb2 OR HER 2	
Intervention	trastuzumab OR herceptin OR taxane OR taxanes OR paclitaxel OR docetaxel	
Ergebnisse		**169**

Studienregister: PharmNet.Bund
http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche 01.10.2013
Searched for breast cancer in "Title"

Searched for drug name in "Active Substance"

Suchbegriffe	**Treffer**
Breast cancer and trastuzumab	37
Breast cancer and herceptin	1
Breast cancer and docetaxel	20
Breast cancer and paclitaxel	30
Breast cancer and taxane (in title)	15
Total	**103**

Studienregister: Roche Trials Database
http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2
Datum der Suche 1.10.2013

Product	**Results**
Herceptin (Trastuzumab)	178
Trastuzumab Emtansine	28 (14 protocols + 14 Results)
Total	**206**

Studienregister: GSK Clinical Study Register
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche 1.10.2013

Quick Search Compound Name	**Protocols**	**Results**
Lapatinib	94	98
Tyverb	0	0
Total	**94**	**98**

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Volltext gesichtete Publikationen aus der bibliographischen Literaturrecherche	**Grund der Nichtberücksichtigung**
Gupta, Manish; Wang, Bei; Carrothers,Timothy J.; LoRusso,Patricia M.; Chu,Yu Waye; Shih,Ted; Loecke,David; Joshi,Amita; Saad,Ola; Yi,Joo Hee; Girish,Sandhya Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. Clinical Pharmacology in Drug Development 2013; Jan 2(1): 11-24. [1]	Verletzt Einschlusskriterium E1
Hurvitz,Sara A.; Dirix,Luc; Kocsis,Judit; Bianchi,Giulia V.; Lu,Janice; Vinholes,Jeferson; Guardino,Ellie; Song,Chunyan; Tong,Barbara; Ng,Vivian; Chu,Yu Waye; Perez,Edith A. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer Journal of clinical oncology 2013; Mar 20;31(9): 1157-63 [2]	Verletzt Einschlusskriterium E5
Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-2	

(1) Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, et al. Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. Clinical Pharmacology in Drug Development 2013 Jan;2(1):11-24.

(2) Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013 Mar 20;31(9):1157-63.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Ausschlusscode	Auschlussgrund
A1	Population
A2	Endpunkt
A3	Studiendesign
A4	Nicht beziehbar

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
1	Datko 2012[1]	Datko, F.M.	2012	Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC)	A1
2	EMILIA[2]	Pegram, M.D.	2012	Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane	A1
3	CEREBEL[3]	Pivot, X.	2011	Incidence rate of asymptomatic brain metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer screened for EGF111438/CEREBEL study	A1
3	Yardley 2011[4]	Yardley, D.A.	2011	Eribulin in women with locally advanced breast cancer who do not achieve pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy: A sarah cannon research institute phase II trial	A3
5	VITAL[5]	Janni, W.	2011	A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine as first- and second-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer	A1
6	HALT MBC[6]	Lin, N.	2011	HALT MBC: HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515)	A1
7	Martin 2011[7]	Martin, M.	2011	A phase 2, randomized, open-label, study of neratinib (HKI-272) vs. lapatinib plus capecitabine for 2nd/3rd-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
8	CLEOPATRA[8]	Baselga, J.	2011	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled registration trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA)	A1
9	EMILIA[9]	Blackwell, K.L.	2012	Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane	A1
10	HALT MBC[10]	Lin, N.U.	2012	HALT MBC: HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515)	A1
11	LUX-Breast 2[11]	Hickish, T.	2012	LUX-breast 2: Phase II, open-label study of oral afatinib in HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) who progressed on prior trastuzumab (T) and/or lapatanib (L)	A1
12	LUX-Breast 1[12]	Harbeck, N.	2012	LUX-breast 1: Randomized, phase III trial of afatinib and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) failing one prior trastuzumab treatment	A1
13	TDM4652g[13]	Modi, S.	2012	Results from a phase Ib study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paclitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab	A1
14	TRYPHAENA[14]	Schneeweiss, A.	2012	Pertuzumab and trastuzumab in combination with an anthracyclinecontaining or an anthracycline-free standard chemotherapy in the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer (TRYPHAENA)	A1
15	EMILIA[15]	Verma, S.	2011	EMILIA: A phase III, randomized, multicenter study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) compared with lapatinib (L) plus capecitabine (X) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) and previously treated with a trastuzumab-based regimen	A1
16	HALT MBC[16]	Lin, N.U.	2011	HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515)	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
17	VITAL[17]	Janni, W.	2011	A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine as first- and second-line therapy for ErbB2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC): Safety results	A1
18	CHER-LOB[18]	Guarneri, V.	2011	Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial)	A1
19	Kwon 2011[19]	Kwon, H.	2011	Phase II study of vinorelbine plus trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes	A3
20	NATAN[20]	Von Minckwitz, G.	2010	Zoledronic acid (ZOL) as add-on therapy in patients with tumour residuals after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer -first interim safety analysis of the NATAN study (GBG 36)	A1
21	TDM4450G[21]	Perez, E.A.	2010	Efficacy and safety of trastuzumab-dm1 versus trastuzumab plus docetaxel in her2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: Preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study (TDM4450G)	A1
22	Bisagni 2010[22]	Bisagni, G.	2010	Safety and tolerability of lapatinib in combination with vinorelbine (N) and capecitabine (C) as second line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC)	A3
23	VITAL[23]	Ortmann, U.	2010	Concept of study: Vinorelbine and tyverb in advanced 1-2 L ErbB2+ metastatic breast cancer	A1
24	Freixinos 2010[24]	Freixinos, V.	2010	Efficacy of vinorelbine plus trastuzumab (VT) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T)	A1
25	Dalenc 2010[25]	Dalenc, F.	2010	Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: A multicenter phase II clinical trial	A3
26	Krop 2010[26]	Krop, I.E.	2010	Phase II trial of preoperative vinorelbine/trastuzumab (VH) or docetaxel/carboplatin/trastuzumab (TCH) in HER2-positive breast cancer with analysis of resistance mechanisms	A2

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
27	VITAL[27]	Janni, W.	2010	A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine in ErbB2-overexpressing first- and second-line metastatic breast cancer (MBC)	A1
28	N0733[28]	Haluska, P.	2010	N0733: Phase II trial of capecitabine and lapatinib plus or minus cixutumumab in HER2-positive breast cancer	A1
29	NOAH[29]	Gianni, L.	2009	Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: Primary efficacy analysis of the NOAH trial	A1
30	Collea 2009[30]	Collea, R.P.	2009	Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and carboplatin (Cb) can be administered with trastuzumab (H) in patients with metastatic breast cancer	A3
31	FNCLCC[31]	Brain, E.	2009	GEP01: A phase I study of lapatinib (L) and vinorelbine (VNR) in HER2 overexpressing (HER2+) locally advanced or metastatic breast cancer (LAMBC) patients (pts): A FNCLCC Group of early phase trials study	A3
32	Chang 2009[32]	Chang, H.R.	2009	Survival in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant docetaxel (T), carboplatin (C), and trastuzumab (H)	A1
33	Hurvitz 2009[33]	Hurvitz, S.	2009	Everolimus (RAD001) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab: A multicenter phase I clinical trial	A3
34	Cardoso 2009[34]	Cardoso, F.	2009	Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly everolimus (RAD001) in combination with vinorelbine and trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab	A3
35	Blackwell 2008[35]	Blackwell, K.L.	2008	A randomized study of the efficacy and safety of lapatinib in combination with trastuzumab and as monotherapy after progression on trastuzumab in heavily pretreated ERBB2+ Metastatic Breast Cancer (MBC)	A1
36	GBG 26 / BIG 3-05[36]	Von Minckwitz, G.	2008	Capecitabine VS. capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment - The TBP phase III study (GBG 26 BIG 3-05)	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
37	Palmieri 2012[37]	Palmieri, C.	2012	A randomized feasibility study of docetaxel versus vinorelbine in advanced breast cancer	A1
38	EMILIA[38]	NN	2012	Primary results from emilia, a phase iii study of trastuzumab emtansine (t-dm1) versus capecitabine (x) and lapatinib (l) in her2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (mbc) previously treated with trastuzumab (t) and a taxane	A1
39	HERA[39]	Gianni, L.	2011	Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: A 4-year follow-up of a randomised controlled trial	A1
40	Blackwell 2009[40]	Blackwell, K.L.	2009	Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens	A1
41	GSK-EGF100151[41]	Zhou, X.	2009	Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: Quality-of-life assessment	A1
42	Ishida 2009[42]	Ishida, T.	2009	Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes	A3
43	Tanaka 2009[43]	Tanaka, T.	2009	Nanotechnology for breast cancer therapy	A3
44	Ryan 2008[44]	Ryan, Q.	2008	FDA drug approval summary: Lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2	A1
45	NYUMC[45]	Andreopoulou, E	2007	Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer	A3
46	De Maio 2007[46]	De Maio, E.	2007	Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: A single-centre phase 2 trial	A3
47	GEICAM[47]	Martin, M.	2007	Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
48	HERA[48]	Smith, I.	2007	2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial	A1
49	HERA[49]	Piccart-Gebhart, M.J.	2005	Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer	A1
50	Montemurro 2004[50]	Montemurro, F.	2004	A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer	A3
51	Osoba 2002[51]	Osoba, D.	2002	Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer	A1
52	Hurvitz 2013[52]	Hurvitz, S.A.	2013	Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer	A1
53	NCCTG study N0537[53]	Sideras, K.	2012	North central cancer treatment group (NCCTG) N0537: phase II trial of VEGF-trap in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and/or a taxane	A1
54	Mina 2009[54]	Mina, L.	2009	A phase II study of oral enzastaurin in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane containing regimen	A3
55	Collea 2012[55]	Collea, R.P.	2012	Pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin in patients with metastatic breast cancer: a phase II study	A1
56	EMILIA[56]	Verma, S.	2012	Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer .[Erratum appears in NEJM. 2013 Jun 20;368:25:2442]	A1
57	CHER-LOB[57]	Guarneri, V.	2012	Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study	A1
58	NeoALTTO[58]	Baselga, J.	2012	Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.[Erratum appears in Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):616	A1
59	CLEOPATRA[59]	Baselga, J.	2010	CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer	A1
60	GSK-EGF100151[60]	Cameron, D.	2010	Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
61	Pierga 2010[61]	Pierga, J.-Y.	2010	A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients	A1
62	NOAH [62]	Gianni, L.	2010	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	A1
63	GSK-EGF100151[63]	Cameron, D.	2008	A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses	A1
64	JBCRN 00[64]	Yamamoto, D.	2008	A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial	A1
65	Geyer 2006[65]	Geyer, C.E.	2006	Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.[Erratum appears in N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487]	A1
66	BCIRG 101 & UCLA-ORN[66]	Pegram, M.D.	2004	Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer	A1
67	Janku 2004[67]	Janku, F.	2004	4-years results of weekly trastuzumab and paclitaxel in the treatment of women with HER2/neu overexpressing advanced breast cancer: single institution prospective study	A3
68	GeparQuattro[68]	Von Minckwitz, G.	2010	Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study	A1
69	GBG 26/BIG 3–05[69]	von Minckwitz, G.	2008	Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3 05)	A1
70	Robert 2004[70]	Robert, N.J.	2004	Randomized phase III trial study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
71	Goldhirsch 2000[71]	Goldhirsch, A.	2000	Phase III randomised study of trastuzumab (Herceptin) alone followed by paclitaxel plus trastuzumab versus upfront combination of trastuzumab and paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer	A4
72	Seidman 2000[72]	Seidman AD.	2000	Phase II randomised study of subcutaneous trastuzumab (herceptin) plus paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer	A4
73	Schilsky 2001[73]	Schilsky RL.	2001	Phase III randomised study of doxorubin and cyclophosphamide with or without dexrazoxane, followed by paclitaxel with or without trastuzumab (Herceptin), followed by surgery and radiotherapy with or without trastuzumab in women with HER-2+ stage IIIA or IIIB or regional stage IV breast cancer.	A4
74	Chap 2002[74]	Chap L.	2002	Phase III randomized study of Docetaxel and Trastuzumab (Herceptin) with or without Carboplatin in women with HER2-positive stage IIIB or IV breast cancer.	A4
75	Genentech-NCT00951665[75]	Genentech	2013	A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	A3
76	Bristol Myers-NCT00803556[76]	Bristol Myers	2011	Clinical Trial of the Combination of Intravenous Alvespimycin (KOS-1022), Trastuzumab With or Without Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies or Her2 Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Failed Trastuzumab Therapy	A3
77	GlaxoSmithKline-NCT00820222[77]	GlaxoSmithKline	2013	Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in ErbB2 (HER2) Positive Metastatic Breast Cancer	A1
78	National Cancer Institute-NCT00103233[78]	National Cancer Institute	2013	Vinorelbine With or Without Trastuzumab in Treating Women With Progressive Metastatic Breast Cancer	A1
79	National Cancer Institute-NCT00684983[79]	National Cancer Institute	2013	Capecitabine and Lapatinib With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Previously Treated HER2-Positive Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Breast Cancer	A1

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
80	APRiCOT-B[80]	Tragara Pharmaceuticals, I.	2012	APRiCOT-B: Study to Evaluate Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of HER2/Neu+ Breast Cancer (TP2001-202)	A2
81	National Cancer Institute -NCT00107393[81]	National Cancer Institute	2013	Trastuzumab and Capecitabine in Treating Women With Metastatic Breast Cancer	A3
82	Gupta 2013[82]	Gupta M.	2013	Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer.	A1

Referenzliste zu Anhang 4C2

[1] Datko FM, D'Andrea G, Dickler MN, Theodoulou M, Goldfarb SB, Lake D, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC). Presented at 2012 Breast Cancer Symposium; 13-15 Sept 2012; San Francisco: CA. *J Clin Oncol* 2012;30(21 Suppl 1).

[2] Pegram MD, Blackwell K, Miles D, Bianchi GV, Krop IE, Welslau M, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. Presented at 2-12 Breast Cancer Symposium; 13-15 Sept 2012; San Francisco: CA. *J Clin Oncol* 2012;30(27 SUPPL 1).

[3] Pivot X, Hackmann J, Manikhas A, Moore Y, Parikh R, Kothari D, et al. Incidence rate of asymptomatic brain metastases in patients with HER2+ metastatic breast cancer screened for EGF111438/CEREBEL study. Presented at 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 SUPPL 3).

[4] Yardley DA, Peacock NW, Hainsworth JD, Burris HA. Eribulin in women with locally advanced breast cancer who do not achieve pathologic complete response (pCR) following neoadjuvant chemotherapy: a sarah cannon research institute phase II trial. Presented at 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl 3).

[5] Janni W, Pikiel J, Sarosiek T, Karaszewska B, Papadimitriou CA, Schwedler K, et al. A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine as first- and second-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Presented at 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 Suppl 3).

[6] Lin N, Danso M, David A, Muscato J, Ellis C, DeSilvio M, et al. HALT MBC: HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515). Presented at 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 suppl 3).

[7] Martin M, Bonneterre J, Geyer CE, Ito Y, Ro J, Lang I, et al. A phase 2, randomized, open-label, study of neratinib (HKI-272) vs. lapatinib plus capecitabine for 2nd/3rd-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer. Presented at 34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 suppl 3).

[8] Baselga J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, Roman L, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled registration trial to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. placebo + trastuzumab + docetaxel in patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA). Presented at

34th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 6-10 Dec 2011; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2011;71(24 suppl 3).

[9] Blackwell KL, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2012; 1-5 Jun 2012; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2012;30(18 suppl 1).

[10] Lin NU, Danso MA, David AK, Muscato JJ, Rayson D, Houck WA, et al. HALT MBC: HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2012; 1-5 Jun 2012; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl 1).

[11] Hickish T, Tseng LM, Mehta AO, Tsang J, Kovalenko N, Udovitsa D, et al. LUX-breast 2: phase II, open-label study of oral afatinib in HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) who progressed on prior trastuzumab (T) and/or lapatanib (L). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2012; 1-5 Jun 2012; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl 1).

[12] Harbeck N, Im SA, Huang CS, Im YH, Xu B, Hurvitz SA, et al. LUX-breast 1: randomized, phase III trial of afatinib and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) failing one prior trastuzumab treatment. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2012; 1-5 Jun 2012; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl 1).

[13] Modi S, Elias AD, LoRusso P, Samant M, Guardino E, Althaus B, et al. Results from a phase Ib study of trastuzumab emtansine (T-DM1), paclitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2012; 1-5 Jun 2012; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl 1).

[14] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Hegg R, Tausch C, et al. Pertuzumab and trastuzumab in combination with an anthracyclinecontaining or an anthracycline-free standard chemotherapy in the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer (TRYPHAENA). Presented at European Breast Cancer Conference 2012, EBCC8; 21-24 Mar 2012; Vienna: Austria. *Eur J Cancer* 2012;48:S96.

[15] Verma S, Dieras V, Gianni L, Miles D, Welslau M, Pegram MD, et al. EMILIA: a phase III, randomized, multicenter study of trastuzumab-DM1 (T-DM1) compared with lapatinib (L) plus capecitabine (X) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) and previously treated with a trastuzumab-based regimen. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2011; 3-7 Jun 2011; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl 1).

[16] Lin NU, Danso MA, David AK, Muscato JJ, Ellis CE, Lahiri S, et al. HER2 suppression with the addition of lapatinib to trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (LPT112515). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2011; 3-7 Jun 2011; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl 1).

[17] Janni W, Sarosiek T, Papadimitriou CA, Alvarez Gallego JV, Caruso M, Wiest W, et al. A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine as first- and second-line therapy for ErbB2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC): safety results. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2011; 3-7 Jun 2011; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl 1).

[18] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Generali DG, Cagossi K, Artioli F, et al. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2011; 3-7 Jun 2011; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl 1).

[19] Kwon H, Oh SY, Kim SH, Lee S, Lee JH, Kim HJ. Phase II study of vinorelbine plus trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. Presented at 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress; 23-27 Sept 2011; Stockholm: Sweden. *Eur J Cancer* 2011;47:S353.

[20] Von Minckwitz G, Zahm MD, Eidtmann H, Tesch H, Du Bois A, Schwedler K, et al. Zoledronic acid (ZOL) as add-on therapy in patients with tumour residuals after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer -first interim safety analysis of the NATAN study (GBG 36). European Breast Cancer Conference, EBCC7; 24-27 Mar 2010; Barcelona: Spain. *Eur J Cancer* 2010;8(3):65.

[21] Perez EA, Dirix L, Kocsis J, Gianni L, Lu J, Vinholes J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab-dm1 versus trastuzumab plus docetaxel in her2-positive metastatic breast cancer patients with no prior chemotherapy for metastatic disease: preliminary results of a randomized, multicenter, open-label phase 2 study (TDM4450G). Presented at 35th ESMO Congress; 8-12 Oct 2010; Milan: Italy. *Ann Oncol* 2010;21(pp viii2).

[22] Bisagni G, Bologna A, Moretti G, Gnoni R, Boni C. Safety and tolerability of lapatinib in combination with vinorelbine (N) and capecitabine (C) as second line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (MBC). Presented at 35th ESMO Congress; 8-12 Oct 2010; Milan: Italy. *Ann Oncol* 2010;21(pp viii 113).

[23] Ortmann U, Wiest W, Schwedler K, Papadimitrou C, Karaszewsk B, Pikiel J, et al. Concept of study: vinorelbine and tyverb in advanced 1-2 L ErbB2+ metastatic breast cancer. Presented at 58th Congress of the German Society for Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft fur Gynakologie und Geburtshilfe, DGGG); 5-8 Oct 2010; Munch: Germany. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:S112-S113.

[24] Freixinos V, Sanchez-Olle G, De Mattos-Arruda L, Di Cosimo S, Saura C, Gomez P, et al. Efficacy of vinorelbine plus trastuzumab (VT) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2010; 4-8 Jun 2010; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2010;28(15 Suppl 1).

[25] Dalenc F, Campone M, Hupperets P, O'Regan R, Manlius C, Vittori L, et al. Everolimus in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab and taxanes: a multicenter phase II clinical trial. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2010; 4-8 Jun 2010; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl 1).

[26] Krop IE, Flores L, Tuck DP, Ryan PD, Partridge AH, Morganstern D, et al. Phase II trial of preoperative vinorelbine/trastuzumab (VH) or docetaxel/carboplatin/trastuzumab (TCH) in HER2-positive breast cancer with analysis of resistance mechanisms. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2010; 4-8 Jun 2010; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl 1).

[27] Janni W, Alvarez JV, Papadimitriou CA, Karaszewska B, Wiest W, Lim ML, et al. A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine in ErbB2-overexpressing first- and second-line metastatic breast cancer (MBC). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2010; 4-8 Jun 2010; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl 1).

[28] Haluska P, Reinholz MM, Dueck AC, Linden HM, Lingle WL, Bernath AM, et al. N0733: Phase II trial of capecitabine and lapatinib plus or minus cixutumumab in HER2-positive breast cancer. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2010; 4-8 Jun 2010; Chicago: IL. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl 1).

[29] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas G, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial. Presented at 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 10-14 Dec 2008; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2009;69(2 suppl S).

[30] Collea RP, Kruter FW, Cantrell JE, George TK, Kruger S, Favret AM, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and carboplatin (Cb) can be administered with trastuzumab (H) in patients with metastatic breast cancer. Presented at 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 10-14 Dec 2008; San Antonio: TX. *Cancer Res* 2009;69(2 suppl S).

[31] Brain E, Dalenc F, Lokiec F, Dieras V, Bonneterre J, Rezai K, et al. GEP01: a phase I study of lapatinib (L) and vinorelbine (VNR) in HER2 overexpressing (HER2+) locally advanced or metastatic breast cancer (LAMBC) patients (pts): a FNCLCC Group of early phase trials study. Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical

Oncology, ASCO, 2009; 29 May - 2 Jun 2009; Orlando: FL. *J Clin Oncol* 2009;27(15 suppl 1).

[32] Chang HR, Prati R, Gornbein JA, Chung D, Glaspy JA. Survival in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant docetaxel (T), carboplatin (C), and trastuzumab (H). Presented at Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2009; 29 May - 2 Jun 2009; Orlando: FL. *J Clin Oncol* 2009;27(15 suppl 1):e11573.

[33] Hurvitz S, O'Regan R, Campone M, Manlius C, Vittori L, Mukhopadhyay P, et al. Everolimus (RAD001) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab in patients (pts) with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab: a multicenter phase I clinical trial. Presented at Joint ECCO 15 - 34th ESMO Multidisciplinary Congress; 20-24 Sept 2009; Berlin: Germany. *Eur J Cancer* 2009;7(2-3):267.

[34] Cardoso F, Gianni L, Jerusalem G, Fasolo A, Bergh J, Dieras V, et al. Multicenter phase I clinical trial of daily and weekly everolimus (RAD001) in combination with vinorelbine and trastuzumab in patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) with prior resistance to trastuzumab. Presented at Joint ECCO 15 - 34th ESMO Multidisciplinary Congress; 20-24 Sept 2009; Berlin: Germany. *Eur J Cancer* 2009;7(2-3):261.

[35] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. A randomized study of the efficacy and safety of lapatinib in combination with trastuzumab and as monotherapy after progression on trastuzumab in heavily pretreated ERBB2+ Metastatic Breast Cancer (MBC). Presented at 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO); 12-16 Sept 2008; Stockholm: Sweden. *Ann Oncol* 2008;19(S8):pp viii 64.

[36] Von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, et al. Capecitabine VS. capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment - The TBP phase III study (GBG 26 BIG 3 05). Presented at 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO); 12-16 Sept 2008; Stockholm: Sweden. *Ann Oncol* 2008;19(S8):pp viii 63.

[37] Palmieri C, Alifrangis C, Shipway D, Tat T, Watson V, Mackie D, et al. A randomized feasibility study of docetaxel versus vinorelbine in advanced breast cancer. *Oncologist* 2012;17(11):e35-e47.

[38] Primary results from emilia, a phase iii study of trastuzumab emtansine (t-dm1) versus capecitabine (x) and lapatinib (l) in her2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (mbc) previously treated with trastuzumab (t) and a taxane. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2012;10(9):6-8.

[39] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011;12(3):236-244.

[40] Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol* 2009;20(6):1026-1031.

[41] Zhou X, Cella D, Cameron D, Amonkar MM, Segreti A, Stein S, et al. Lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone for HER2+ (ErbB2+) metastatic breast cancer: quality-of-life assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):577-589.

[42] Ishida T, Kiba T, Takeda M, Matsuyama K, Teramukai S, Ishiwata R, et al. Phase II study of capecitabine and trastuzumab combination chemotherapy in patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancers resistant to both anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(2):361-369.

[43] Tanaka T, Decuzzi P, Cristofanilli M, Sakamoto JH, Tasciotti E, Robertson FM, et al. Nanotechnology for breast cancer therapy. *Biomedical Microdevices* 2009;11(1):49-63.

[44] Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, Johnson J, Ko CW, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: Lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist* 2008;13(10):1114-1119.

[45] Andreopoulou E, Gaiotti D, Kim E, Volm M, Oratz R, Freedberg R, et al. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007;7(9):690-696.

[46] De Maio E, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, Labonia V, et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 2007;7(50).

[47] Martin M, Ruiz A, Munoz M, Balil A, Garcia-Mata J, Calvo L, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219-225.

[48] Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29-36.

[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] Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004;66(1):38-45.

[51] Osoba D, Slamon DJ, Burchmore M, Murphy M. Effects on quality of life of combined trastuzumab and chemotherapy in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3106-3113.

[52] Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1157-63.

[53] Sideras K, Dueck AC, Hobday TJ, Rowland KM, Jr., Allred JB, Northfelt DW, et al. North central cancer treatment group (NCCTG) N0537: phase II trial of VEGF-trap in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and/or a taxane. *Clin Breast Cancer* 2012;12(6):387-91.

[54] Mina L, Krop I, Zon RT, Isakoff SJ, Schneider CJ, Yu M, et al. A phase II study of oral enzastaurin in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane containing regimen. *Invest New Drugs* 2009;27(6):565-70.

[55] Collea RP, Kruter FW, Cantrell JE, George TK, Kruger S, Favret AM, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin in patients with metastatic breast cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2012;23(10):2599-605.

[56] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.

[57] Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1989-95.

[58] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.[Erratum appears in Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):616 Note: Dosage error in published abstract; MEDLINE/PubMed abstract corrected]. *Lancet* 2012;379(9816):633-40.

[59] Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10(6):489-91.

[60] Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34.

[61] Pierga J-Y, Delaloge S, Espie M, Brain E, Sigal-Zafrani B, Mathieu M-C, et al. A multicenter randomized phase II study of sequential epirubicin/cyclophosphamide followed

by docetaxel with or without celecoxib or trastuzumab according to HER2 status, as primary chemotherapy for localized invasive breast cancer patients. *Breast Cancer Research & Treatment* 2010;122(2):429-37.

[62] 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):377-84.

[63] Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Research & Treatment* 2008;112(3):533-43.

[64] Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 2008;61(3):509-14.

[65] Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.[Erratum appears in N Engl J Med. 2007 Apr 5;356(14):1487]. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.

[66] Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(10):759-69.

[67] Janku F, Pribylova O, Zimovjanova M, Pazdrova G, Safanda M, Zemanova M, et al. 4-years results of weekly trastuzumab and paclitaxel in the treatment of women with HER2/neu overexpressing advanced breast cancer: single institution prospective study. *Bull Cancer* 2004;91(10):E279-83.

[68] Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2015-23.

[69] Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3 05) [abstract no. 1025]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2008;26:47.

[70] Robert NJ, Leyland JB, Asmar L, Belt RJ, Ilegbodu D, Loesch DM, et al. Randomized phase III trial study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin versus trastuzumab and

paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: An update including survival [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004:20.

[71] Goldhirsch A. Phase III randomised study of trastuzumab (Herceptin) alone followed by paclitaxel plus trastuzumab versus upfront combination of trastuzumab and paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Physician Data Query (PDQ)* 2000.

[72] Seidman AD. Phase II randomised study of subcutaneous trastuzumab (herceptin) plus paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Physician Data Query (PDQ)* 2000.

[73] Schilsky RL. Phase III randomised study of doxorubin and cyclophosphamide with or without dexrazoxane, followed by paclitaxel with or without trastuzumab (Herceptin), followed by surgery and radiotherapy with or without trastuzumab in women with HER-2+ stage IIIA or IIIB or regional stage IV breast cancer. *Physician Data Query (PDQ)* 2001.

[74] Chap L. Phase III randomized study of Docetaxel and Trastuzumab (Herceptin) with or without Carboplatin in women with HER2-positive stage IIIB or IV breast cancer. *Physician Data Query (PDQ)* 2002.

[75] Genentech. A study of trastuzumab emtansine, paclitaxel, and pertuzumab in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer. NCT00951665. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 [accessed 2.9.13]. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951665

[76] Bristol Myers Squibb. Clinical trial of the combination of intravenous alvespimycin (KOS-1022), trastuzumab with or without paclitaxel in patients with advanced solid tumor malignancies or Her2 positive metastatic breast cancer who have previously failed trastuzumab therapy. NCT00803556. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2011 [accessed 2.9.13]. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803556

[77] GlaxoSmithKline. Lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in ErbB2 (HER2) positive metastatic breast cancer. NCT00820222. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 [accessed 2.9.13]. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820222

[78] National Cancer Institute, Southwest Oncology Group. Vinorelbine with or without trastuzumab in treating women with progressive metastatic breast cancer. NCT00103233. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 [accessed 2.9.13]. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103233

[79] National Cancer Institute , Southwest Oncology Group. Capecitabine and Lapatinib With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Previously Treated HER2-Positive Stage

IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Breast Cancer. 2013. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684983

[80] Tragara Pharmaceuticals I. APRiCOT-B: Study to Evaluate Apricoxib in Combination With Lapatinib and Capecitabine in the Treatment of HER2/Neu+ Breast Cancer (TP2001-202). 2012. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657137

[81] National Cancer Institute, Tohoku University. Trastuzumab and capecitabine in treating women with metastatic breast cancer. NCT00107393. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2013 [accessed 2.9.13]. Available from: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107393

[82] Gupta M, Wang B, Carrothers TJ, LoRusso PM, Chu YW, Shih T, et al. Effects of trastuzumab emtansine (T-DM1) on Qt interval and safety of pertuzumab plus T-DM1 in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2013;2(1):11-24.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Volltext durchgesehene Studien und ausgeschlossen mit Auschlussgrund:

Studienbezeichnungen	Zitate Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium
MARIANNE BO22589/TDM4788g NCT01120184 EudraCT 2009-017905-13	[1-5]	E3
TDM4450g NCT00679341 Eudra CT 2008-002819-40	[6-10]	E3+E1
TH3RESA BO25734/TDM4997g NCT01419197 EudraCT 2011-000509-29	[11-15]	E5 für ZVT +E3

(1) BO22589, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Patients With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO22589 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(2) NCT01120184, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). Eudra CT No- 2009-017905-13 - 106801 (MARIANNE). URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2009.

(3) NCT01120184, Hoffmann-La Roche, Genentech. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Patients With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE) [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120184 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013

(4) NCT01120184, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). Eudra CT No 2009-017905-13. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017905-13/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2009.

(5) EUCTR2009-017905-13-AT, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). - MARIANNE [online] last updated 04.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-017905-13-AT [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(6) TDM4450g, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4450g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(7) TDM4450g, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin®) and docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease Eudra CT No- 2008-002819-40 - 72601. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008.

(8) NCT00679341, Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients With Metastatic HER2-positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease [online] last updated 04.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679341 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(9) TDM4450g, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, multicenter, Phase II study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. trastuzumab (Herceptin®) and

docetaxel (Taxotere®) in patients with metastatic HER2-positive breast cancer who have not received prior chemotherapy for metastatic disease. Eudra CT No 2008-002819-40. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002819-40/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2008.

(10) NCT00679341, Genentech. A Randomized, Multicenter, Phase II Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab-MCC-DM1 vs. Trastuzumab (Herceptin®) and Docetaxel (Taxotere®) in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy for Metastatic Disease [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00679341 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(11) TDM4997g, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-Directed Therapy (TH3RESA) [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4997g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(12) NCT01419197, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. Eudra CT No- 2011-000509-29 - 142401 (TH3RESA). URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2011.

(13) NCT01419197, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-Directed Therapy (TH3RESA) [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419197 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(14) NCT01419197, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy Eudra CT No 2011-000509-29. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000509-29/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2011.

(15) EUCTR2011-000509-29-GB, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III randomized, multicenter, two-arm, open-label trial to evaluate the efficacy of trastuzumab emtansine compared with treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who have received at least two prior regimens of HER2-directed therapy. - TH3RESA [online] last updated 07.2013. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-000509-29-GB [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

Folgende Studien wurden in Analogie zur bibliographischen Recherche mittels Titel/Abstract Screening, da entweder keine RCT, nicht im relevanten Anwendungsgebiet oder nicht mit dem zu bewertendem Arzneimittel, im Voraus ausgeschlossen (Verletzung Einschlusskriterien E1, E2, E5). Bei diesen werden auch folglich keine pdfs in Modul 5 abgelegt:

Studienbezeichnungen	**Zitate/Registereinträge**	**Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium**
BO25430/TDM4529g NCT00781612 EudraCT 2010-021067-32	[1-5]	E5
MO28231 NCT01702571 EudraCT 2012-006128-37	[6-10]	E5
Gatsby BO27952 NCT01641939 EudraCT 2012-000660-22	[11-14]	E1
MO28230 NCT01702558 EudraCT 2012-001547-46	[15-18]	E5
BP22572 NCT00934856 EudraCT 2009-010000-28	[19-22]	E5
BO27938 NCT01772472 EudraCT 2012-002018-37	[23-26]	E1
ADAPT WSG-AM06 NCT01745965 EudraCT 2011-001462-17	[27-29]	E1
B022857/TDM4874g NCT01196052 EudraCT 2010-019752-50	[30-34]	E1
BO22495/TDM4373g NCT 00875979 EudraCT 2008-008276-14	[35-39]	E5
PERNETTA SAKK22/10/UC-0140/1207 NCT01835236 EudraCT 2012-002556-17	[40 ;41]	E5 für Intervention
ZEPHIR IJBMNTDM1 NCT01565200 EudraCT 2011-005437-39	[42;43]	E5
CBKM120X2107 NCT01132664 EudraCT 2009-015417-46	[44]	E2

Studienbezeichnungen	**Zitate/Registereinträge**	**Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium**
CA191-004 EudraCT 2009-013766-78	[45]	E2
CBEZ235B2203 EudraCT 2011-003602-25	[46]	E2
EGF111438 Eudra CT 2008-00673-38	[47]	E2
TDM4652g GO01355 NCT00951665	[48;49]	E5
BO25499 NCT01513083 EudraCT 2011-004591-10	[50;51]	E5
TDM4374g NCT00679211	[52;53]	E5
NCT01597414 Eudra CT 2011-006342-32	[54]	E5 für Intervention
NCT01816035 P30CA015704	[55]	E5
ATEMPT NCT01853748	[56]	E1
TDM4884g NCT01120561	[57;58]	E5
TDM4258g NCT00509769	[59;60]	E5
TDM4688g NCT00943670	[61;62]	E5
TDM3569g NCT00932373	[63;64]	E5
I-SPY2 097517 NCT01042379	[65]	E1
ML 28685 NCT01904903	[66]	E5
MotHER H4621g NCT00833963	[67]	E5
GDC4627g GO01302	[68;69]	E5

Studienbezeichnungen	Zitate/Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium
NCT00928330		
ACTRN12605000573651	[70]	E2
ACTRN12611000138987	[71]	E2
ACTRN12611001278921	[72]	E2
ACTRN12612000376842	[73]	E2
ACTRN12612000744853	[74]	E2
ACTRN12612000942853	[75]	E2
ACTRN12612001005842	[76]	E2
ACTRN12613000654752	[77]	E2
CTRI/2012/07/002821	[78]	E2
DRKS00005045	[79]	E2
EUCTR2011-002413-11-GB	[80]	E2
IRCT138903063996N2	[81]	E2
IRCT201112268524N1	[82]	E2
IRCT201203063236N3	[83]	E2
IRCT2012103011328N1	[84]	E2
IRCT201301079585N3	[85]	E2
IRCT2013012212237N1	[86]	E2
ISRCTN18421278	[87]	E2
ISRCTN42412532	[88]	E2
ISRCTN46117662	[89]	E2
ISRCTN60041127	[90]	E2
JPRN-UMIN000008745	[91]	E2
NTR2575	[92]	E2
RBR-268hqh	[93]	E2
NCT00050076	[94]	E2
NCT00078013	[95]	E2
NCT00307749	[96]	E2
NCT00406068	[97]	E2
NCT01175967	[98]	E1
NCT01416168	[99]	E1
NCT01572402	[100]	E2
NCT01645085	[101]	E2
NCT01840176	[102]	E2

Studienbezeichnungen	Zitate/Registereinträge	Ausschlussgrund / Verletzt Einschlusskriterium
NCT01966471 BO28407	[103;104]	E1
NCT01983501	[105]	E5
NCT01976169	[106]	E5
NCT01975142	[107]	E5
Ein- bzw. Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4-2		

(1) TDM4529g , Hoffmann-La Roche. An Extension Study of Trastusumab Emtansine in Patients Previously Treated With Trastusumab Emtansine [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4529g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(2) BO25430, F.Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously treated with the equivalent T-DM1 regimen in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored T-DM1 study. Eudra CT No - 2010-021067-32 - 130301. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2010.

(3) BO25430 (TDM4529g), F.Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multicenter extension study of trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously treated with the equivalent T-DM1 regimen in a Genentech and /or F. Hoffmann-La Roche Ltd. - sponsored T-DM1 study. Eudra CT No 2010-021067-32. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021067-32/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2010.

(4) NCT00781612, Genentech. An Extension Study of Trastusumab Emtansine in Patients Previously Treated With Trastusumab Emtansine [online] last updated 10.2012. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00781612 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2012.

(5) NCT00781612, Genentech. An Open-Label, Multicenter Extension Study of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) Administered as a Single Agent or in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients Previously Treated With the Equivalent T-DM1 Regimen in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd.-Sponsored T-DM1 Study [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00781612 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(6) MO28231, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 And

Chemotherapy-based Treatment [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28231 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(7) MO28231, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, single arm study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients who have received prior anti-HER2 and chemotherapy-based treatment Eudra CT No- 2012-001628-37 - 171801. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2012.

(8) NCT01702571, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 And Chemotherapy-based Treatment [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702571 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(9) MO28231, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, single arm study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients who have received prior anti-HER2 and chemotherapy-based treatment. Eudra CT No 2012-001628-37. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001628-37/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2012.

(10) EUCTR2012-001628-37-DE, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, single arm study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients who have received prior anti-HER2 and chemotherapy-based treatment [online] last updated 06.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001628-37-DE [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(11) BO27952, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Taxane in Patients With Advanced Gastric Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO27952 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(12) BO27952, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, multicenter, adaptive phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus taxane (docetaxel or paclitaxel) in patients with previously treated locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. Eudra CT No- 2012-000660-22 - 168701 (gatsby). URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2012.

(13) BO27952, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, multicenter, adaptive phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus taxane (docetaxel or paclitaxel) in patients with previously treated locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer, including adenocarcinoma of the gastroesophageal

junction. Eudra CT No 2012-000660-22. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000660-22/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2012.

(14) NCT01641939, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine Versus Taxane in Patients With Advanced Gastric Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641939 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(15) MO28230, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Trastuzumab Emtansine And Capecitabine in Patients With Breast Cancer Or Gastric Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MO28230 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(16) MO28230, F.Hoffmann-La Roche Ltd. Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients. Eudra CT No 2012-001547-46. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001547-46/ES [Aufgerufen am 14.11.2013. 2012.

(17) NCT01702558, Hoffmann-La Roche. A Combination Study of Trastuzumab Emtansine And Capecitabine in Patients With Breast Cancer Or Gastric Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702558 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(18) EUCTR2012-001547-46-ES, F.Hoffmann-La Roche Ltd. Phase I followed by phase II study of the combination of trastuzumab emtansine (T-DM1) and capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer and HER2-positive locally advanced or metastatic gastric cancer patients [online] last updated 09.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001547-46-ES [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(19) BP22572, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Patients With Advanced Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BP22572 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(20) NCT00934856, F.Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer. Eudra CT No 2009-010000-28. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010000-28/GB [Aufgerufen am 14.11.2013. 2009.

(21) NCT00934856, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Combination With Docetaxel, and Potentially Pertuzumab, in Patients With Advanced Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934856 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(22) EUCTR2009-010000-28-GB, F.Hoffmann-La Roche Ltd. An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanced breast cancer. [online] last updated 03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010000-28-GB [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(23) NCT01772472, F.Hoffmann-La Roche Ltd. 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 Eudra CT No 2012-002018-37. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002018-37/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2012.

(24) NCT01772472, Hoffmann-La Roche, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) German Breast Group. 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) [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772472 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(25) NCT01772472, F.Hoffmann-La Roche Ltd. 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. Eudra CT No- 2012-002018-37 - 181301. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2012.

(26) BO27938, 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) [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO27938 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(27) WSG-AM06, Westdeutsche Studiengruppe GmbH. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer. Eudra CT No 2011-001462-17. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001462-17/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2011.

(28) NCT01745965, West German Study Group, Roche Pharma AG. A Prospective, Randomized Multicenter, Open-label Comparison of Preoperative Trastuzumab Emtansine (T-DM1) With or Without Standard Endocrine Therapy vs. Trastuzumab With Standard

Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer Within the ADAPT Protocol. (ADAPT; T-DM1) [online] last updated 06.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745965 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(29) EUCTR2011-001462-17-DE, Westdeutsche Studiengruppe GmbH. Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer - ADAPT [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001462-17-DE [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(30) BO22857, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Sequentially with Anthracycline-Based Chemotherapy, As Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients with Early Stage HER2-Positive Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO22857 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(31) B022857, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracyline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer. Eudra CT No - 2010-019752-50 - 115801. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2010.

(32) B022857/TDM4874g, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracyline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer. Eudra CT No 2010-019752-50. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019752-50/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2010.

(33) NCT01196052, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Sequentially With Anthracycline-Based Chemotherapy, As Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage HER2-Positive Breast Cancer) [online] last updated 06.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196052 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(34) EUCTR2010-019752-50-ES, F.Hoffmann-La Roche Ltd. ?ESTUDIO FASE II MULTINACIONAL, MULTICÉNTRICO,PARA EVALUAR LA SEGURIDAD CLÍNICA Y VIABILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE T-DM1 DE FORMA SECUENCIAL CON UN RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA BASADO EN ANTRACICLINAS, PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO PRECOZ? A multicenter, multinational phase II study to assess the clinical safety and feasibility of T-DM1 sequentially with anthracyline-based chemotherapy, as adjuvant or neoadjuvant therapy for patients with early stage HER2-positive breast cancer. [online] last updated 03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-019752-50-ES [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(35) TDM4373g, Hoffmann-La Roche. A Study of TDM4373g Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination with Pertuzumab Administered to Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4373g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(36) BO22495, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer Eudra CT No- 2008-008276-14 - 87701. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008.

(37) TDM4373g/BO22495, F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab administered intravenously to patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Eudra CT No 2008-008276-14. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008276-14/DE [Aufgerufen am 14.11.2013. 2008.

(38) NCT00875979, Genentech, Roche Pharma AG. A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1, T-DM1) in Combination With Pertuzumab Administered to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online] last updated 06.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00875979 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(39) NCT00875979, Genentech. A Phase Ib/II, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Trastuzumab-MCC-DM1 in Combination With Pertuzumab Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received Trastuzumab [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00875979 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(40) NCT01835236, Swiss Group for Clinical Cancer Research. Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DM1 in MBC [online] last updated 07.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835236 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(41) SAKK22/10/UC-0140/1207, UNICANCER. A randomized phase II trial of pertuzumab in combination with trastuzumab with or without chemotherapy, both followed by T-DM1 in case of progression, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer Eudra CT No 2012-002556-17. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002556-17/FR [Aufgerufen am 14.11.2013. 2012.

(42) IJBMNTDM1, Jules Bordet Institute. A phase II prospective imaging study evaluating the utility of pre-treatment zirconium-89 labelled trastuzumab PET/CT and an early FDG-PET/CT response to identify patients with advanced HER-2 positive breast cancer unlikely to benefit from a novel anti-HER2 therapy: T-DM1 Eudra CT No 2011-005437-39. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005437-39/NL [Aufgerufen am 14.11.2013. 2011.

(43) NCT01565200, Jules Bordet Institute, Roche Pharma AG. HER2 Imaging Study to Identify HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Patient Unlikely to Benefit From T-DM1 (ZEPHIR) [online] last updated 08.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565200 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(44) NCT01132664, Novartis Pharma Services AG. A Phase Ib/II, open label, multi-center study evaluating the safety and efficacy of BKM120 in combination with trastuzumab in patients with relapsing HER2 overexpressing breast cancer who have previously failed trastuzumab. Eudra CT No 2009-015417-46. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-015417-46/GB [Aufgerufen am 14.11.2013. 2009.

(45) CA191-004, Bristol-Myers Squibb International Corporation. A Phase I/II Trial of BMS-754807 in Combination with Trastuzumab (Herceptin®) in Subjects with Advanced or Metastatic Her-2-positive Breast Cancer. Eudra CT No 2009-013766-78. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013766-78/GB [Aufgerufen am 14.11.2013. 2009.

(46) CBEZ235B2203, Novartis Pharma Services AG. A phase Ib/randomised phase II study of BEZ235 and trastuzumab versus lapatinib and capecitabine in patients with HER2-positive locally advance or metastatic breast cancer who failed prior trastuzumab.. Eudra CT No 2011-003602-25. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003602-25/NL [Aufgerufen am 14.11.2013. 2011.

(47) EGF111438, GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. A Randomized, Multicentre, Open-Label, Phase III Study of Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in Patients with Anthracycline- or Taxane-Exposed ErbB2-Positive Metastatic Breast Cancer. Eudra CT No- 2008-000673-38 - 4034760. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2008.

(48) TDM4652g. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients with HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=TDM4652g [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(49) NCT00951665, Genentech. A Study of Trastuzumab Emtansine, Paclitaxel, and Pertuzumab in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer

[online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951665 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(50) BO25499, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO25499 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(51) NCT01513083, Hoffmann-La Roche. A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Normal or Reduced Hepatic Function [online] last updated 05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513083 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(52) NCT00679211, Genentech. A Study of Trastuzumab-Mcc-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online] last updated 05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679211 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(53) NCT00679211, Genentech. A Phase II, Single-Arm, Open-Label Study of Trastuzumab-Mcc-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00679211 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(54) NCT01597414, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC H-LR. Elderly Metastatic Breast Cancer: Pertuzumab-Herceptin vs Pertuzumab-Herceptin-Metronomic Chemotherapy, Followed by T-DM1 [online] last updated 09.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597414 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(55) NCT01816035, University of Washington NCIN. Ado-Trastuzumab Emtansine in Treating Patients With HER2-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery [online] last updated 09.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816035 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(56) NCT01853748, Dana-Farber Cancer Institute. T-DM1 vs Paclitaxel/Trastuzumab for Breast (ATEMPT Trial) [online] last updated 05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853748 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(57) NCT01120561, Genentech. A Study of Trastuzumab-MCC-DM1 in Patients With HER2- Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online] last updated 05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120561 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(58) NCT01120561, Genentech. An Expanded Access, Open-Label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2- Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online] last updated 05.2013. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01120561 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(59) NCT00509769, Genentech. A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) Administered Intravenously to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer [online] last updated 02.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509769 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(60) NCT00509769, Genentech. A Phase II, Single-Arm, Open-Label Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed While Receiving HER2-Directed Therapy [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00509769 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(61) NCT00943670, Genentech. Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression [online] last updated 05.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943670 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(62) NCT00943670, Genentech. A Phase II, Open-Label Study to Evaluate Corrected QT Interval Effects of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) in Patients With HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer and to Evaluate the Safety and Tolerability of Combined T-DM1 and Pertuzumab in Patients With Early Disease Progression While Receiving T-DM1 Alone [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00943670 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(63) NCT00932373, Genentech. A Study of Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received a Trastuzumab-Containing Regimen [online] last updated 12.2011. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932373 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(64) NCT00932373, Genentech. A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Trastuzumab-MCC-DM1 (PRO132365) Administered Intravenously to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Previously Received a Trastuzumab-Containing Regimen [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00932373 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(65) NCT01042379, Foundation for the National Institutes of Health. I-SPY 2 TRIAL: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer [online] last

updated 07.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01042379 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(66) NCT01904903, Washington Hospital Center, Genentech. Cardiac Safety Study in Patients With HER2 + Breast Cancer (SAFE-HEaRt) [online] last updated 08.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01904903 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(67) NCT00833963, Genentech. An Observational Study of Pregnancy And Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Herceptin, Perjeta In Combination With Herceptin, or Kadcyla During Pregnancy or Within 6 Months Prior To Conception (MotHER) [online] last updated 09.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833963 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(68) NCT00928330, Genentech. Trastuzumab and Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously and GDC-0941 Administered Orally to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on Previous Trastuzumab-Based Therapy) [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928330 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(69) NCT00928330, Genentech. A Phase Ib, Open-Label Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of Trastuzumab and Trastuzumab-MCC-DM1 Administered Intravenously and GDC-0941 Administered Orally to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Have Progressed on Previous Trastuzumab-Based Therapy [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00928330 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(70) ACTRN12605000573651, Individual Dr.Bettina Meiser. The impact of two decision aids for individuals considering genetic testing for hereditary breast/ovarian cancer or hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) on psychological and decision-related outcomes. [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000573651 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(71) ACTRN12611000138987, Individual Sareen McLinton currently studying Bachelor of Physiotherapy (Honours) at the University of South Australia. In persons with moderate to severe knee osteoarthritis, is McConnell patella taping more effective than a placebo in decreasing pain and improving knee kinematics during a step descent task? [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611000138987 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(72) ACTRN12611001278921, Hospital John Hunter Hospital. Integrated Problem Based Management of Obstructive Airways Disease in Older people with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and its impact on quality of life. [online] last updated

02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12611001278921 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(73) ACTRN12612000376842, Individual Dr Tanya Little. Expression of fatty acid sensing receptors in human intestinal epithelial cells in response to duodenal fat infusion: relationships with gastrointestinal sensitivity to fat, habitual energy intake and body weight in healthy lean and obese adults. [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000376842 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(74) ACTRN12612000744853, Individual Elizabeth Murray. For 4-12 year old children with Childhood Apraxia of Speech does the Rapid Syllable Transition Treatment or the Nuffield Dyspraxia Programme (3rd edition) provide greater treatment and/or generalisation gains up to 4 months post treatment? [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000744853 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(75) ACTRN12612000942853, Individual Dr Natalie Luscombe-Marsh. Relationships between antropyloroduodenal motility, gut hormone release, appetite and energy intake responses, and oral taste sensitivity, to fat and protein in male subjects with a range of body mass index (BMI). [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612000942853 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(76) ACTRN12612001005842, Individual Professor Michael Horowitz. Does Galvus enhance the effects of a protein preload to reduce postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes? [online] last updated 02.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12612001005842 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(77) ACTRN12613000654752, Marinova Pty Ltd. A Randomised Controlled Trial of Adults with Osteoarthritis treated with a Marinova Seaweed Extract compared to a Placebo measured by the Comprehensive Osteoarthritis Test (COAT). [online] last updated 06.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000654752 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(78) CTRI/2012/07/002821, Endo Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of EN3348 (MCC) as Compared With Mitomycin C In The Intravesical Treatment Of Subjects With BCG Recurrent Or Refractory Non-Muscle Invasive Bladder Cancer [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002821 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(79) DRKS00005045, Universitätsklinikum Köln. INSTINCT: Invasive Staphylococcus aureus Infection Cohort - INSTINCT [online] last updated 09.2013. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=DRKS00005045 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(80) EUCTR2011-002413-11-GB, Sanofi Pasteur MSD S.N.C. A phase III open-label randomised study, to evaluate the immunogenicity and safety of the concomitant administration of V419 (PR5I) given at 2, 3 and 4 months of age with two types of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines given at 3 and 4 months of age, and followed by the administration at 12 months of age of a combined Haemophilus influenzae type b-MCC vaccine. [online] last updated 03.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002413-11-GB [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(81) IRCT138903063996N2, Tehran Psychiatric Institute IUoMS. Efficacy of Short–Term Anxiety-Regulating Psychotherapy on Love Trauma Syndrome - STDP On LTS [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT138903063996N2 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(82) IRCT201112268524N1, Vice chancellor for research rcoSmsu. A comparison between elastic bandage and taping on postural control in athletes 20-35 ages with patellofemoral pain syndrome [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201112268524N1 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(83) IRCT201203063236N3, Shiraz university of medical sciences. The effect of creatine and carnitine supplementation on anaerobic performance, energy metabolism, inflammatory markers, oxidative stress and kidney function in athletes [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201203063236N3 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(84) IRCT2012103011328N1, Tehran University of Medical Science. Effectiveness of short-term psychodynamic psychotherapy versus Sertraline in reducing the symptoms of social phobia in Tehran University students. [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2012103011328N1 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(85) IRCT201301079585N3, Vice Chancellor for research KUoMS. A Comparison and Evaluation of intra ocular pressure following intubation with Mccoy, Macintosh and video laryngoscope (Glide scope) in patients with cataract surgery. [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT201301079585N3 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(86) IRCT2013012212237N1, Ferdowsi University of Mashhad. The effectiveness of anxiety-regulation short-term dynamic psychotherapy(STDP) on defense styles and emotional expressiveness in social phobia patients. [online] last updated 09.2013. URL:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=IRCT2013012212237N1 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(87) ISRCTN18421278, Record Provided by the NHSTCT Register - 2006 Update - Department of Health. The introduction and evaluation of patient-clinician email communication in Merseyside clinical genetics serviceN/A [online] last updated 08.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN18421278 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(88) ISRCTN42412532, RWTH Aachen University (Germany). Pharmacotherapy of cognitive deficits in schizophrenic disorders: a randomised placebo-controlled double-blind study of tolcapone versus pergolide [online] last updated 08.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN42412532 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(89) ISRCTN46117662, Foundation for the Incentive of Research (Fundacao de Incentivo a Pesquisa) (FIPE) (Brazil). Comparison of the equivalence of ceftriane plus azithromycin or doxycycline for the treatment of pelvic inflammatory diseaseDAZ [online] last updated 08.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN46117662 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(90) ISRCTN60041127, University of Ibadan (Nigeria). EXPanding care fOr periNATal women with dEpression (EXPONATE): a cluster randomized controlled study [online] last updated 08.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ISRCTN60041127 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(91) JPRN-UMIN000008745, Dept.Oral and Maxillofacial Surgery SUFoM. Evaluation of dysplastic bone transplantation in patient with McCune-Albright syndrome. [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008745 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(92) NTR2575, VU University Medical Center E-I. Randomized controlled trial of taping patients with a shoulder subacromial impingement syndrome. [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR2575 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(93) RBR-268hqh, Hospital e Maternidade Celso Pierro - Brazil. Effects of Manual Chest Compression and Descompression Maneuver on Lung Volumes, Capnography and Pulse Oximetry in Patients Receiving Mechanical Ventilation [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=RBR-268hqh [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(94) NCT00050076, Takeda Global Research & Development Center I. A Phase II, Double-Blind, Randomized, Exploratory, Placebo-Controlled Study of Efficacy, Safety, and Tolerability of MCC-135 Comparing QD vs BID Doses in Subjects With Congestive Heart

Failure, NYHA Class II/III [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00050076 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(95) NCT00078013, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A Phase IIa, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Examine the Safety and Efficacy of Intravenous MCC-135 as an Adjunct to Standard Therapy With Primary PCI in Patients Diagnosed as Having an ST Elevation Acute Myocardial Infarction [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00078013 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(96) NCT00307749, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 24-Week Dose Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 20mg, 40mg and 80mg of MCC-257 in Patients With Mild to Moderate Diabetic Polyneuropathy [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00307749 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(97) NCT00406068, Endo Pharmaceuticals. Open-label, Multi-center Study of the Efficacy and Safety of MCC in the Treatment of Patients With Non-muscle Invasive (Superficial) Bladder Cancer at High Risk of Progression and Who Are Refractory to BCG [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00406068 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(98) NCT01175967, UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Use of Palliative Performance and Symptom Distress Scales in Older Patients With Advanced Ovarian Cancer [online] last updated 06.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01175967 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(99) NCT01416168, H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Pilot Study of a Geriatric Intervention After Colorectal and Lung Cancer Surgery [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01416168 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(100) NCT01572402, Institute for Clinical and Experimental Medicine. Postprandial Insulin Secretion, Oxidative Stress and Gastrointestinal Peptides in Patients With Type 2 Diabetes Versus Healthy Subjects [online] last updated 10.2012. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01572402 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2012.

(101) NCT01645085, AstraZeneca. An Open-label, Single-center, Randomized, 4-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 100 and 150mg of Fostamatinib Are Administered as the 13% Drug-loaded Tablet Versus the 38%

Drug-loaded Tablet [online] last updated 03.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01645085 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(102) NCT01840176, University of North Carolina CH. Prophylactic Modified McCall Culdoplasty During Total Laparoscopic Hysterectomy [online] last updated 09.2013. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01840176 [Aufgerufen am 05.10.2013]. 2013.

(103) BO28407, Hoffmann-La Roche. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCLINES AS ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH OPERABLE HER2?POSITIVE PRIMARY BREAST CANCER [online] last updated 11.2013. URL: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO28407 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(104) NCT01966471, Hoffmann-La Roche. A Study of Kadcyla (Trastuzumab Emtansine) Plus Perjeta (Pertuzumab) Following Anthracyclines in Comparison With Herceptin (Trastuzumab) Plus Perjeta and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-positive Primary Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(105) NCT01983501, Oncothyreon Inc. A Phase 1b Study of ONT-380 Combined With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients With HER2+ Breast Cancer [online] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983501 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(106) NCT01976169, University of Texas Southwestern Medical Center, Pfizer, University of Pennsylvania. Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1) in the Treatment of Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer [online] last updated 10.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976169 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

(107) NCT01975142, Institut Curie. Utility of HER2-amplified Circulating Tumor Cells to Select HER2-negative Metastatic Breast Cancers for be Treated With Trastuzumab-emtansine (CirCe TDM-1) èonline] last updated 11.2013. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975142 [Aufgerufen am 14.11.2013]. 2013.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Zitat Nummer	Studienbezeichnung	Autor	Jahr	Titel	Auschlussgrund
1	EMILIA[1]	Roche	2013	A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy.	A1
2	GBG26/TBP[2]	GBG Forschungs	2013	A multicenter randomized phase III study to compare capecitabine alone or in combination with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer and progression after previous treatment with trastuzumab (Treatment Beyond Progression, TBP).	A1
3	GSK-EGF100151[3]	GlaxoSmithKline	2013	A Phase III, Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing GW572016 and Capecitabine (XELODA) versus Capecitabine in Women with Refractory Advanced or Metastatic Breast Cancer	A1
4	GSK-EGF104900[4]	GlaxoSmithKline	2013	A randomized, multicentre, open-label Phase III study of lapatinib in combination with trastuzumab versus lapatinib monotherapy in subjects with metastatic breast cancer whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens	A1
5	LANTERN[5]	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust	2013	A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LApatiNib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing braiN metastasis /es	A1
6	THOR[6]	Berufsverband der niedergelassenen gynäkologischen Onkologen in Deutschland	2013	Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer	A1

Referenzliste zu Anhang 4D2

[1] F. Hoffmann-La Roche Ltd. A randomized, multicenter, phase III open-label study of the efficacy and safety of trastuzumab-MCC-DM1 vs. capecitabine + lapatinib in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior trastuzumab-based therapy. 2008-005713-22. In: Clinicaltrialsregister.eu [Internet]. [accessed 2.9.13]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005713-22/ES/

[2] GBG Forschungs GmbH. A multicenter randomized phase III study to compare capecitabine alone or in combination with trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer and progression after previous treatment with trastuzumab (Treatment Beyond Progression, TBP). 2005-002084-85. In: Clinicaltrialsregister.eu [Internet]. [accessed 2.9.13]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-002084-85/GB/

[3] GlaxoSmithKline. A phase III, randomized, open-label, multicenter study comparing GW572016 and capecitabine (XELODA) versus capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer. GSK Clinical Study Register [Internet]. [accessed 2.9.13]. Available from: http://hcp.gsk.co.uk/products/tyverb/clinical-evidence/egf100151-pivotal-study.html

[4] GlaxoSmithKline R&D Ltd. A randomized, multicentre, open-label Phase III study of lapatinib in combination with trastuzumab versus lapatinib monotherapy in subjects with metastatic breast cancer whose disease has progressed on trastuzumab-containing regimens. 2005-003926-24. In: Clinicaltrialsregister.eu [Internet]. [accessed 2.9.13]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003926-24/GB/

[5] Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. A randomised phase II screening trial with functional imaging and patient reported toxicity sub-studies comparing LApatiNib plus capecitabine versus continued Trastuzumab plus capecitabine after local therapy in patients with ERb B2 positive metastatic breast cancer developing brain metastasis/es. 2010-022737-28. In: Clinicaltrialsregister.eu [Internet]. [accessed 2.9.13]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022737-28/GB/

[6] Berufsverband der niedergelassenen gynäkologischen Onkologen in Deutschland e.V. Randomised, open-label phase II study to compare the safety and efficacy of lapatinib plus trastuzumab or lapatinib plus capecitabine in trastuzumab-resistant HER2-overexpressing metastatic breast cancer - THOR. EUCTR2012-000598-22-DE. In: WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. [accessed 3.9.13]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000598-22-DE:

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-197 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss. Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-197 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <EMILIA (BO21977)>; Datenquellen: Studienberichte EMILIA und zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele der Studie waren der Wirksamkeits und Sicherheitsprofilvergleich zwischen den Behandlungsarmen Lapatinib + Capecitabin und Trastuzumab Emtansin. Folgende Endpunkte wurden dafür verglichen: § Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival* (PFS)), basierend auf der Bewertung durch ein unabhängiges Review-Kommittee (*independent review committee* (IRC)) § Gesamtüberleben § Sicherheitsprofil Sekundäre Ziele waren die Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen für folgende Endpunkte (u.a.): § Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival* (PFS)) auf Basis der Bewertung der Progression durch den Investigator. § Gesamtansprechrate (*overall response rate*) auf Basis der Tumorbewertung durch sowohl IRC als auch Investigator § Dauer des objektiven Ansprechens (*duration of objective response);* ebenfalls basierend auf sowohl IRC als auch Investigator Tumorbewertungen. § Klinische Nutzenrate § Zeit bis zum Versagen der Behandlung § Zeit bis zur Symptomprogression, basierend auf dem *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Trial Outcome Index—Physical/Functional/Breast* (TOI-PFB) Fragebogen. Patientenrelevante exploratorische Endpunkte (u.a.): § Klinische relevante Verbesserung der Symptome § Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala **Statistische Hypothesen** Die primären Ziele der vorliegenden Studie waren der Vergleich der Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin mit Lapatinib plus Capecitabin, gemessen anhand des a) PFS, basierend auf einer unabhängigen Beurteilung der Tumorbewertungen, d. h. IRC-Bewertungen und b) dem OS, einschließlich der 1-jahres und 2-jahres Überlebensraten. Aufgrund des Vorhandenseins von zwei primären Endpunkten wurde zur Adjustierung der Multiplizität eine Hypothesentestung mit festgelegter Reihenfolge durchgeführt. Der Hypothesentest des PFS wurde auf einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % durchgeführt. Unterschied sich das PFS signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen, so wurde das OS auf einem zweiseitigen Alpha-Niveau von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5 % getestet. Es wurde keine Interimsanalyse des PFS vorgenommen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse des PFS war ereignisgesteuert und wurde für den Zeitpunkt eingeplant, an dem zum Einen der Einschluss von Patienten in die Studie abgeschlossen war und zum Anderen, nachdem etwa 508 PFS-Ereignisse bewertet durch IRC eingetreten waren. Eine Gesamtzahl von 508 PFS-Ereignissen würde für die Ermittlung einer Hazard Ratio (HR) von 0,75 in Bezug auf das PFS (33 %-ige Verbesserung des medianen PFS, d. h. Annahme einer medianen PFS-Zeit von 6,2 Monaten im Kontrollarm und 8,3 Monaten im Behandlungsarm) mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % eine Teststärke von 90 % liefern. Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS sollte die Interimsanalyse des OS stattfinden. Darüber hinaus sollten die Sicherheitsanalysen und alle anderen im Protokoll vordefinierten sekundären und explorativen Analysen durchgeführt werden. Unter der Annahme einer HR von 0,80 bezüglich des OS zwischen den Gruppen Trastuzumab-Emtansin und Lapatinib plus Capecitabin wurde eine Anzahl von 290 Todesfällen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse des PFS geschätzt. Das Datum für den Datenschnitt für die finale Analyse des OS wird für den Zeitpunkt eingeplant, nachdem etwa 632 Todesfälle unter allen randomisierten Patienten eingetreten sind. Die Sicherheitsanalysen werden zu diesem Zeitpunkt aktualisiert. Die Dauer des Einschlusses von Patienten in die Studie wurde auf etwa 35 Monate geschätzt. Basierend auf dieser Annahme und der Annahme eines OS im Median von 17,2 Monaten im Kontrollarm sowie einer HR von 0,80, wird das Datum des Datenschnittss für die finale Analyse des OS auf etwa 51 Monate geschätzt, nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (FPI).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	EMILIA ist eine Phase III, randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, internationale, multizentrische klinische Studie. Die Patienten wurden 1:1 in beide Behandlungsarme aufgeteilt. In der dritten Studienperiode wurde der Cross-over erlaubt (08 / 2012-Q1 / 2014).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen Das Protokoll wurde am 08. Oktober 2008 veröffentlicht und insgesamt dreimal geändert. Protokolländerung Nr. 1 wurde nicht umgesetzt bzw. in keinem der teilnehmenden Länder angewendet. Aus diesem Grund wurde das ursprüngliche Studienprotokoll unmittelbar mit Protokolländerung Nr. 2 implementiert, welche sämtliche Änderungen vor Protokolländerung Nr. 2 zusammenfasste. Bei Protokolländerung Nr. 3 handelte es sich um die erste Fassung des Studienprotokolls, welche den neu hinzugetretenen Ländern Indien, Neuseeland, Bosnien und Herzegowina, Hong Kong und den Philippinen ausgehändigt wurde. Die Hauptänderungen des Studienprotokolls sind nachfolgend zusammenfassend dargestellt: **Protokolländerung Nr. 1 vom 19. Februar 2010** Auf Antrag des Datenüberwachungskomitees wurde die Durchführung von zwei Interimsanalysen des sekundären Wirksamkeitsendpunktes "Gesamtüberleben" (OS, engl. *overall survival*) festgelegt. (Für den primären Wirksamkeitsendpunkt „progressionsfreies Überleben" [PFS, engl. *progression free surivival*] wurden keine Interimsanalysen eingeplant). Zur Beurteilung der Herzfunktion wurde aufgrund der erwarteten Verknappung von Technetium-99 (Tc99) anstelle der Radionuklid-Ventrikulographie (MUGA, engl. *multi gated acquisition scan*) die Durchführung eines Echokardiogramms (ECHO) empfohlen. Knochen-Scans (Röntgenbilder des Skeletts) wurden bei der Screeningvisite und als Bestandteil den nachfolgenden Tumorbeurteilungen eingeschlossen. **Protokolländerung Nr. 2 vom 13. Mai 2010** Sämtliche für Protokolländerung Nr. 1 geplanten Revisionen wurden, mit Ausnahme einer der beiden empfohlenen Interimsanalysen des OS, auf Protokolländerung Nr. 2 übertragen. Basierend auf Rückmeldung der zuständigen Behörden wurde die nach 125 Todesfällen geplante Interimsanalyse als verfrüht eingestuft und dementsprechend nicht eingeschlossen. Die Definition des PFS wurde gemäß den *US FDA Guidance Documents* bezüglich der Endpunkte onkologischer klinischer Studien aktualisiert, um sämtliche Todesfälle erfassen zu können, einschließlich derer, welche 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokolländerung Nr. 3 vom 04. Oktober 2010 Der Endpunkt "Gesamtüberleben" wurde von einem sekundären zu einem koprimären Endpunkt geändert, um robustere Studienergebnisse gewährleisten zu können. Darüber hinaus wurde die Stichprobengröße von 580 auf 980 Patienten angehoben, um eine ausreichende Teststärke der Studie für die Ermittlung eines klinisch relevanten Nutzens für das Gesamtüberleben sicherstellen zu können. Die Anzahl der Patienten in der PK-Analyse wurde von 80 auf 160 Patienten angehoben. Die Häufigkeit der Durchführung von Urin-Schwangerschaftstests bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde aufgrund der potentiell schädlichen Wirkung der Studienmedikation für den Fötus auf jeden dritten Zyklus angehoben. Der FACT-B Fragebogen musste häufiger ausgefüllt werden, um eine bessere Beurteilung der Veränderungen von Symptombelastungen aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung erzielen zu können. Die aktuelle Version des Protokolls (Protokolländerung Nr. 3) vom Zeitpunkt des Datenschnitts (14. Januar 2012) ist auf Seite 3.803 dargestellt. Die Zusammenfassungen der Protokolländerungen Nr. 1, 2 und 3 sind auf den Seiten 4.226, 4.069 bzw. 3.929 dargestellt. **Protokolländerung Nr. 4 vom 30. Mai 2012** Nach der primären Analyse des PFS (IRC basiert), der sekundären Endpunkte und der ersten Interimanalyse des OS wurde eine Protokolländerung getätigt um eine zusätzliche Interimanalyse des OS zu gewährleisten, da ein starker Trend beim Gesamtüberleben, im Rahmen der ersten Analyse gesehen wurde: DMC und CRC wurden wie geplant aufgelöst. Das IRC Review der ECHO/MUGA Scans und der Tumorbewertungen wurden abgebrochen aufgrund der Beendigung der Analyse des PFS); Häufigkeit, Methodik und Bewertung zukünftiger Tumorbewertungen sollten gemäß der klinischen Standardpraxis erfolgen. Es wurde die Möglichkeit für zusätzliche Interimanalysen des OS geschaffen. Außerdem wurde die Bedingung festgelegt, dass falls irgendeine der OS Interimanalysen die Schwelle zur statistischen Signifikanz überschreiten sollte, der ko-primäre Endpunkt OS als erreicht angesehen würde, und die finale OS Analyse (nach ungefähr 632 Todesfällen) dann nur als deskriptiv erachtet würde. In dieser Protokolländerung wurden zusätzlich Änderungen in den administrativen Strukturen, Studienprozesse und Anforderungen an die Prüfärzte und Patienten festgelegt. Gleichzeitig wurde der SAP aktualisiert um die Veränderungen in den OS Analysen wiederzugeben, die in dieser Protokollländerung eingeführt wurden. Ein Überlebensdatensweep wurde vor der zweiten OS Interimanalyse durchgeführt. Die statistische stopping Boundary für die Wirksamkeit wurde auf Basis der tatsächlichen Anzahl Todesfälle, die in der Analyse eingeschlossen waren festgesetzt. Es wurde weiterhin die Lan-DeMets alpha spending function with an O'Brien-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fleming boundary verwendet, wie im SAP präspezifiziert, um die Gesamt Typ 1 Fehlerrate der Studie auf dem zweiseitigen 5 % Level zu kontrollieren. Die Methoden der Datenanalysen waren dieselben wie für die erste Interimanalyse des OS. Der stratifizierte log Rank Test stellt die primäre Analyse dar. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung des unstratifizierten log Rank Test und des stratifizierten und unstratifizierten Wilcoxon Test durchgeführt. Weiterhin wurden die 1 und 2-Jahresüberlebensraten und die dazugehörigen 95 % KIs geschätzt (Mithilfe KM). Die Konsistenz des Nutzens der Behandlung in Bezug auf OS über die präspezifizierten Subgruppen hinweg wurde anhand von Forest Plots untersucht. **Zusätzliche Analysen des PFS** um die Konsequenzen der teilweisen Entblindung des Onkologen zu ermitteln: · Übereinstimmung zwischen radiologischem Review und dem Review durch den Onkologen ·zwei Sensitivitätsanalysen, die die verblindete Beurteilung durch die begutachtenden Radiologen bzw. das jeweils frühere Eintreten der Progression nach radiologischer oder onkologischer Einschätzung berücksichtigten **Subgruppenauswertung viszeral/nicht.viszeral** Ob eine viszerale oder nicht-viszerale Erkrankung vorlag, war ein Stratifikationsfaktor in der EMILIA-Studie. Die Prüfärzte mussten aufgrund ihrer eigenen klinischen Einschätzung bei Randomisierung im Rahmen der Therapiezuordnung durch das automatisierte sogenannte interaktive Voice Response System (IVRS) eine Klassifizierung bezüglich viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung vornehmen. Im Rahmen des Independent Review wurde von den unabhängigen Experten verblindet auf Basis der voliegenden Bildgebung eine Beurteilung der Tumorlokalisationen und der Tumorausdehnung bei Baseline vorgenommen. Diese unabhängige Bewertung war Grundlage für eine Reklassifikation der Patienten bezüglich des Merkmals viszerale/nicht-viszerale Metastasierung. Diese erfolgte analog dem Verständnis, dassLungen- und Leberbeteiligung sowie das Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites als viszerale Erkrankung zu werten sind. Im Dossier wird für die Subgruppenauswertung bezüglich des Merkmals viszeraler / nicht-viszeraler Erkrankung diese umfassendere Definition angewandt, die auch von der EMA in der Zulassung anerkannt wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Für die Teilnahme an der Studie mussten sämtliche der folgenden Einschlusskriterien von den Patienten erfüllt werden: <u>Krankheitsspezifische Einschlusskriterien:</u> Positiver, zentral bestätigter HER2-positiver Befund (d. h. IHC3+ und/oder Genamplifikation mittels FISH ≥ 2,0). Sowohl der IHC- als auch der FISH-Test wurden mit paraffinkonserviertem Tumorgewebe durchgeführt; lediglich 1 positives Ergebnis war für die Studieneignung erforderlich. Sofern vom Sponsor zuvor die Genehmigung erteilt wurde, konnten zentral bestätigte HER2-Ergebnisse (entweder IHC oder FISH) von einer aktuellen oder vorhergehenden und vom Sponsor benannten Studie verwendet werden, um die Eignung für die Teilnahme an dieser Studie zu prüfen. Zusätzliche Gewebeproben waren für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		obligatorische Untersuchungen erforderlich (einschließlich der quantitativen RT-PCR [qRT-PCR]). Histologisch oder zytologisch bestätigter, invasiver Brustkrebs: unheilbar, inoperabel, lokal fortgeschrittener Brustkrebs, welcher zuvor mittels multimodaler Therapie behandelt wurde oder MBC Die vorhergehende Brustkrebsbehandlung im adjuvanten, inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastatischen Setting musste sowohl die Behandlung mit: einem Taxan, alleine oder in Kombination mit einem anderen Agens als auch Trastuzumab, alleine oder in Kombination mit einem anderen Agens im adjuvanten, inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastatischen Setting einschließen. Dokumentiertes Fortschreiten eines unheilbaren, inoperablen, vom Prüfarzt definierten LABC oder MBC: Die Progression musste während oder nach der letzten Behandlung des lokal fortgeschrittenen/MBC oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie aufgetreten sein. Messbare (mittels modifizierten RECIST-Kriterien) und/oder nicht messbare Erkrankung. Patienten, deren Erkrankung sich lediglich auf das Zentralnervensystem beschränkte, wurden von der Studie ausgeschlossen. <u>Generelle Einschlusskriterien:</u> Alter ≥ 18 Jahre Kardiologische Ejektionsfraktion ≥ 50 % gemäß ECHO oder MUGA *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Performance Status 0 oder 1 Hinreichende, innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung mittels der folgenden Laborparameter nachgewiesene Organfunktion: Absolute Neutrophilenzahl > 1.500 Zellen/mm^3 Thrombozytenzahl > 100.000 Zellen/mm^3 Hämoglobin > 9,0 g/dl (zum Erreichen dieses Niveaus durften die Patienten eine Transfusion mit roten Blutkörperchen erhalten) Albumin ≥ 2,5 g/dl Gesamtbilirubin ≤ das 1,5-Fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN, engl. *upper limit of normal*) SGOT (Aspartat-Aminotransferase [AST]), SGPT (Alanin-Aminotransferase [ALT]) und alkalische Phosphatase (ALP) ≤ das 2,5-Fache der ULN mit folgender Ausnahme: Patienten mit Knochenmetastasen: ALP ≤ das 5-Fache der ULN Kreatinin-Clearance > 50 ml/min, basierend auf der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Cockroft-Gault: (140 - Alter) x (Gewicht in kg) x (0,85 bei Frauen)/(72 x Serumkreatinin) International normalisierte Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) < das 1,5-Fache der ULN (außer bei therapeutischer Koagulation)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständnis von Frauen im gebärfähigen Alter und Männern mit gebärfähigen Partnerinnen, eine hochwirksame, nicht hormonelle Form der Verhütung anzuwenden: Akzeptierte Verhütungsformen umfassten zwei der Folgenden: Platzierung eines nicht hormonellen Intrauterinpessars (IUD) Kondome mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen Diaphragma oder Gebärmutterhalskappe mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen Die oben genannten Verhütungsmethoden waren bei keinem der nachfolgenden Fälle erforderlich: chirurgisch sterilisierte Patienten Patienten ohne Menstruation in den vergangenen 12 Monaten Patienten mit Enthaltung von jeglicher sexueller Aktivität Die Anwendung von Kontrazeptiva musste über den gesamten Verlauf der Studienbehandlung und darüber hinaus für mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen. Periodische Enthaltsamkeit (z. B. Eisprungkalender, Symptothermal- oder Postovulationsmethode) und Coitus interruptus zählten nicht zu den akzeptierten Verhütungsmethoden. Postmenopausal wurde definiert als ≥ 12 Monate Amenorrhö. Spezifische Anforderungen der einzelnen Länder mussten befolgt werden (z. B. Großbritannien: Gebärfähige Frauen und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter musste für die Dauer der Studie zwei Verhütungsmethoden anwenden [von denen eine eine Barrieremethode sein musste]). **Ausschlusskriterien** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: <u>Krebsspezifische Ausschlusskriterien:</u> Vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab Emtansin Vorangegangene Behandlung mit Lapatinib oder Capecitabin Periphere Neuropathien der Grade ≥ 3 gemäß allgemeiner Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (UEs) Version 3.1 des *National Cancer Institute* (NCI CTCAE) Andere maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 5 Jahre, mit Ausnahme von angemessen behandelten In-Situ Gebärmutterhalskarzinomen, nicht-melanomen Hautkarzinomen, Gebärmutterkrebs Stadium 1, gleichzeitig oder zuvor HER2-positiv diagnostiziertem Brustkrebs oder Krebsarten mit ähnlichem kurativen Ergebnis wie die zuvor erwähnten Erkrankungen Vorherige Behandlung mit jeglichen Anti-Krebsmedikamenten/biologischen oder Studienmedikationen innerhalb der vergangenen 21 Tage vor der Randomisierung, mit Ausnahme der Hormontherapie, welche bis 7 Tage vor der Randomisierung verabreicht werden konnte; Erholung von der behandlungsbedingten Toxizität in Übereinstimmung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen Eignungskriterien Erhalt einer Strahlentherapie in den vergangenen 14 Tagen vor der Randomisierung. Der Patient musste sich von jeglicher akuten Toxizität (bis Grad ≤ 1) vor der Randomisierung erholt haben. Unbehandelte, symptomatische Hirnmetastasen oder Patienten, die eine Behandlung zur Kontrolle der Symptome, sowie vorhergehende Strahlentherapie, einen chirurgischen Eingriff oder eine andere Therapie einschließlich Steroidbehandlung innerhalb der vergangenen 2 Monate (60 Tage) vor der Randomisierung zur Kontrolle der Symptome der Hirnmetastasen erhalten hatten. <u>Ausschlusskriterien, kardiopulmonäre Funktion betreffend</u> Vorhergehende symptomatische Herzinsuffizienz oder schwerwiegende Arrhythmie, welche eine Behandlung erforderte Myokardinfarkt oder instabile Angina innerhalb der vergangenen sechs Monate vor der Randomisierung. Bestehende Ruhedyspnoe aufgrund von Komplikationen einer fortgeschrittenen Malignität oder Bedarf an einer kontinuierlichen Sauerstoffversorgung <u>Generelle Ausschlusskriterien:</u> Bestehende schwerwiegende, unkontrollierte systemische Erkrankung (z. B. klinisch signifikante kardiovaskuläre, pulmonale oder metabolische Erkrankung) Schwangerschaft oder Laktation Bestehende, bekannte aktive Infektion mit HIV, Hepatitis B- oder C-Virus Bestehen von Zuständen, die eine gastrointestinale Absorption beeinflussen könnten: Malabsorptionssysndrom, Resektionen des Dünndarms oder Magens und *Colitis ulcerosa* Unverträglichkeit (wie beispielsweise Grad 3-4 Infusionsreaktionen) gegenüber Trastuzumab in der Krankengeschichte Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber 5-Fluorouracil oder bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel Aktuelle Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemisch verwandten Analoga, wie Brivudin Nach Einschätzung des Prüfarztes nicht in der Lage oder Unwillens, die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen (d. h. nicht in der Lage Tabletten zu schlucken)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde gemeinsam von Genentech, Inc in den United States (Studiennummer TDM4370g) und von F. Hoffmann-La Roche Ltd für den Rest der Welt (Studiennummer BO21977) durchgeführt. Die Studienperiode liegt zwischen dem 23. Februar 2009 und dem Q1 / 2014. Die Aufnahme des ersten Patienten erfolgte am 23.02.2009. Erster Datenschnitt war am 14.01.2012, der zweite Datenschnitt am 31. 07. 2012. Insgesamt nehmen 213 Zentren in 26 Ländern teil (Brasilien, Kanada, Bosnien und Herzegowina, Frankreich, Finnland, Deutschland, Großbritannien, Italien, Polen, Schweden, Bulgarien, Mexiko, Neuseeland, Slovenien, Republik Korea,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Republik der Philippinen, Russland, Singapur, Chinese Taipei, Hongkong, Spanien, Portugal, Dänemark, Schweiz, Indien und USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es war geplant, insgesamt 980 Patienten in der Studie aufzunehmen, randomisiert im Verhältnis 1:1 auf einen der Behandlungsarme (A oder B): <u>Arm A: Lapatinib + Capecitabin (Lap+Cap):</u> § Lapatinib: 1250 mg oral einmal täglich als Kontinuierliche Dosis § Capecitabin: 1000 mg/m2 oral zweimal täglich an den Tagen 1-14 eines 21 Tage Zyklus <u>Arm B: Trastuzumab Emtansin (T-DM1):</u> § Trastuzumab Emtansin: 3,6 mg/kg i.v. alle 3 Wochen (q3w) (Infusion über 30-90 Minuten) Die Patienten wurden bis zur Progression (festgestellt durch den Prüfarzt), dem Eintreten unakzeptabler Toxizität oder der Beendigung der Studie durch die Sponsoren (Genentech und Roche) mit der Studienmedikation behandelt. Vor jeder Dosierung wurde die Toxizität evaluiert. Die Gabe erfolgte nur, wenn klinische und Laborbefunde nicht dagegen sprachen. Dosisverzögerungen oder Reduktionen waren so vorgesehen, um, unter Wahrung der Patientensicherheit, eine maximale Exposition der Patienten zu erreichen, die einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zogen. Eine Verzögerung der Gabe von Trastuzumab Emtansin aus Toxizitätsgründen war für maximal 42 Tage möglich. Danach wurde die Therapie komplett abgebrochen. Bei Verzögerungen der Gabe von Trastuzumab Emtansin aus Toxizitätsgründen (sofern nicht hämo- hepato-, neuro- oder kardiotoxisch) wurde wie folgt vorgegangen: Sofern sich eine signifikante (beurteilt durch den Prüfarzt) Trastuzumab-Emtansin assoziierte Toxizität nicht auf Grad 1 oder das Niveau zu Studienbeginn (Baseline) zurückbildete, konnte die nächste Dosis bis zu 42 Tage ab Gabe der letzten Dosis verzögert werden. Währenddessen wurden die Patienten, soweit möglich, wöchentlich beurteilt. Patienten konnten sowohl die Behandlung mit Lapatinib als auch Capecitabin allein abbrechen und die Behandlung mit dem jeweilig anderen Medikament als Monotherapie weiterführen. Falls sowohl Lapatinib als auch Capecitabin beide länger als 42 Tage nicht eingenommen wurden, wurde die Therapie abgebrochen. Die Entscheidung, ob die Toxizität signifikant war, auf Lapatinib oder Capecitabin zurückzuführen war, sowie über eine Dosisveränderung und / oder Unterbrechung der Gabe, lag beim Prüfarzt. **Formulierung und Verpackung** <u>Trastuzumab Emtansin</u> Trastuzumab Emtansin wurde als lyophilisiertes Einweg-Formulierung in einer farblosen 20 ml Typ I Glasampulle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bereitgestellt. Trastuzumab Emtansin wurde nach Lieferung bis zum Gebrauch bei 2 °C-8 °C (36 °F-46 °F) kühl gelagert. Die Glasampullen wurden im Originalkarton gelagert, um sie vor Licht zu schützen. Sie wurden nicht geschüttelt und nicht eingefroren. In Lösung enthielt das resultierende Produkt folgende Bestandteil: 20 mg/ml Trastuzumab Emtansin, 10 mM Natriumsuccinat, pH 5,0, 6 % (w/v) (d. h., 60 mg/ml) Saccharose und 0,02 % (w/v) Polysorbat 20. Die Verwendung von 0,22 µm PES-Filtern wurde für die Verabreichung der Studienmedikation empfohlen, sofern 0,45 % Natriumchlorid als Infusionslösung verwendet wurde. Jede 20 ml Glasampulle enthielt genügend Lösung, um 160 mg Trastuzumab Emtansin zu verabreichen. Das in Lösung befindliche Produkt enthielt keine Konservierungsstoffe und war lediglich zum einmaligen Gebrauch gedacht. Reste des Arzneimittels mussten entsorgt werden. Für weitere Informationen zur Formulierung, der Lagerung und Vorbereitung siehe die Informationsbroschüre für Prüfärzte „Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1)“ und die pharmazeutischen Unterlagen. <u>Lapatinib</u> Lapatinib stand als ovale, bikonvexe, orange/gelbe 250 mg Filmtablette mit der einseitigen Einprägung „GS XJG“ zur Verfügung. Lagerung der Lapatinib-Tabletten durfte nicht über 30°C sein. Für weitere Informationen siehe Tykerb® US Packungsbeilage, Tyverb® E.U. Fachinformation und die nationale Beschreibungsinformation. <u>Capecitabin</u> Capecitabin war als bikonvexe, längliche Filmtablette wie folgt verfügbar: 150 mg Tabletten: hell pfirsichfarben; einseitige Einprägung XELODA, andere Seite 150; Packungsgröße 60 Stk. 500 mg Tabletten: hell pfirsichfarben; einseitige Einprägung XELODA, andere Seite 500; Packungsgröße 120 Stk. Lagerung der Capecitabin-Tabletten nicht über 30°C. Für weitere Informationen siehe Xeloda® EU Fachinformation, US Xeloda® Packungsbeilage und die nationale Beschreibungsinformation. **Administration** <u>Trastuzumab Emtansin</u> Trastuzumab Emtansin wurde alle 21 Tage in der Dosierung 3,6 mg/kg i.v. verabreicht (sofern keine Dosisreduktion und/oder –verzögerung erforderlich war). Die Gesamtdosis war abhängig vom Gewicht des Patienten an Tag 1 eines jeden Zyklus (oder bis zu 3 Tage vor jedem Zyklus).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Anfangsdosis würde über einen Zeitraum von 90 Minuten (± 10 Minuten) verabreicht. Die Infusionen konnten bei Patienten mit infusionbezogenen Symptomen verlangsamt oder unterbrochen werden. Die Vitalparameter wurden vor und nach der Dosierung ermittelt. Nach Verabreichung der Anfangsdosis wurden die Patienten für 90 Minuten auf Anzeichen von Fieber, Schüttelfrost oder andere infusionsbezogene Symptome nachbeobachtet. Wurden vorhergehende Infusionen gut vertragen (ohne jegliche Anzeichen oder Symptome infusionsbezogener Reaktionen), konnten die nachfolgenden Dosen Trastuzumab-Emtansin über einen Zeitraum von 30 Minuten (± 10 Minuten) mit einer 30-minütigen Nachbeobachtungszeit infundiert werden. Gegebenenfalls mussten im Hinblick auf weitere Nachbeobachtungen und Monitorings die Richtlinien der lokalen Gesundheitsbehörden befolgt werden. <u>Lapatinib</u> Lapatinib wurde in einer kontinuierlichen Dosierung von täglich 1.250 mg (5 Tabletten) oral verabreicht und wurde täglich mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach der Mahlzeit eingenommen. Wurde eine Dosis vergessen, so wurde diese ausgesetzt und die Dosis am nächsten Tag nicht verdoppelt. Die Patienten erfassten alle Dosen auf einer für die Studie bereitgestellten Tagebuchkarte und wurden vor Beginn eines jeden neuen Zykluses der Behandlung bezüglich der Toxizität beurteilt. Die Dosierung wurde lediglich begonnen, sofern die klinische Beurteilung und die Laborwerte dies zuließen. <u>Capecitabin</u> Capecitabin wurde als tägliche Gesamtdosis von 2.000 mg/m2 (zwei orale Dosen von je 1.000 mg/m2 im Abstand von etwa 12 Stunden) an den Tagen 1-14 in einem sich wiederholenden Zyklus von 21 Tagen verabreicht. Capecitabin wurde entweder mit der Mahlzeit oder innerhalb von 30 Minuten danach eingenommen. Die Patienten erfassten alle Dosen auf einer für die Studie bereitgestellten Tagebuchkarte und wurden vor Beginn eines jeden neuen Zykluses der Behandlung bezüglich der Toxizität beurteilt. Die Dosierung wurde lediglich begonnen, sofern die klinische Beurteilung und die Laborwerte dies zuließen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	***Primäre Effektivitätsparameter*** Der ko-primäre Wirksamkeitsendpunkt **Progressionsfreies Überleben (PFS),** welcher auf der Tumorbewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) mittels modifizierter RECIST Kriterien basierte, war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Progression der Erkrankung nach IRC oder Todesfall aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat). Tumorbewertungen erfolgten aus Ererhebung und alle 6 Wochen bis zu Krankheitsprogression, unabhängig davon ob die Studienmedikation abgebrochen oder verzögert verabreicht wurde. Die Bewertung basierte auf dem Review radiographischer wie auch allen weiteren Tumorbewertungen, wobei die Information der Studienmedikation verblindet war. Eine zusätzliche Bewertung wurde nach Prüfarzt-dokumentierter Progression der Erkrankung getätigt. Messbarkeit und Nichtmessbarkeit der Erkrankung wurden beim Screening (innerhalb 30 Tage nach Randomisierung) und bei jeder folgenden Tumorbewertung re-evaluiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Der ko-primäre Endpunkt **Gesamtüberleben** (*overall survival* (OS)) war definiert als Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Die **Sicherheitsanalyse** umfasste: § Inzidenz und Schweregrad von UE und schwerwiegenden UE (SUE) (UE >= Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4 und UE Grad 5) § Behandlungsabbruch wegen UE § Ausgewählte UE (UE von besonderem Interesse und UE ≥ 30 % in einem der Behandlungsarme) ***Sekundäre Effektivitätsparameter*** **Die Gesamtansprechrate** (ORR, engl. overall response rate) war definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR. Die Raten des Endpunktes wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen. Das Gesamtansprechen des Tumors wurde primär durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) unter Verwendung modifizierter RECIST-Kriterien ermittelt. Darüber hinaus wurde ebenfalls eine auf der Tumorbewertung des Prüfarztes (Investigator) basierende Analyse durchgeführt. Es wurden lediglich Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Beginn der Studie in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Tumorbewertung nach Beginn der Studie wurden als Non-Responder betrachtet. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (*health related quality of life* HRQoL) besteht aus Zeit bis zur Symptomprogression, und klinisch relevante Verbesserung der Symptome. **Die Zeit bis zur Symptomprogression** (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vom Ausgangswert) wurde in beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung des FACT-B Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer) mittels TOI-PFB (Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast) gemessen - einer 24-Item Skala, die sich aus drei Abschnitten aus dem FACT-B Fragebogen (*„physical well-being, functional well-being, und additional concerns BCS“)* zusammensetzt. Alle Items des Fragebogens werden durch die Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr hoch“) beurteilt. Ein höherer Wert der Subskala ist ein Indikator für eine als besser empfundene Lebensqualität. Eine Verminderung um fünf Punkte ist als klinisch relevant definiert. Es wurden lediglich Patientinnen mit eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression in der randomisierten Population basierte lediglich auf weiblichen Patienten. Ausschliesslich weibliche Patienten füllten den FACT-B Fragebogen jeweils am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9 sowie alle zwei Zyklen danach aus. Der Fragebogen wurde vor den Diskussionen der Testergebnisse oder allen weiteren Studienmaßnahmen ausgefüllt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Exploratorische Parameter: Die **patientenberichtete Bewertung der aufgetretenen Diarrhö**(en) wurde mittels Diarrhö Bewertungsskala (Diarrhea assessment scale - DAS) gemessen. Dieser vom Patienten auszufüllende Fragebogen besteht aus vier Fragen, die die Frequenz, Dringlichkeit, Konsistenz des Stuhlgangs und abdominelles Unwohlsein in Bezug auf die Diarrhö messen (Appendix D des CSR S.3920). Die Diarrhö Bewertungsskala wurde in der EMILIA-Studie jeweils am Tag 1 jedes Zyklus ausgefüllt, bevor eine Behandlung vorgenommen oder Testergebnisse besprochen wurden. Die Erhebung endete spätestens mit Beendigung der Studienmedikation bei Eintritt eines Progresses (study drug completion visit). **Eine klinisch relevante Verbesserung der Symptome** war definiert als einen Anstieg von 5 Punkten nach Ersterhebung (Baseline) und wurde in beiden Behandlungsgruppen unter Verwendung des FACT-B Fragebogens (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer) mittels TOI-PFB (Trial Outcomes Index-Physical / Functional / Breast) gemessen. Der FACT-B TOI-PFB ist eine 24-Item Skala, die sich aus drei Skalen aus dem FACT-B Fragebogen („physical well-being, functional well-being, und breast cancer subscale (BCS)“) zusammensetzt. Alle Items des Fragebogens werden durch die Patienten auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr hoch“) beurteilt. Ein höherer Wert der Subskala ist ein Indikator für eine als besser empfundene Lebensqualität. Eine Erhöhung um fünf oder mehr Punkte ist als klinisch relevant definiert. Es wurden lediglich Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression in der randomisierten Population basierte lediglich auf weiblichen Patienten. Ausschliesslich weibliche Patienten füllten den FACT-B Fragebogen jeweils am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 9 sowie alle zwei Zyklen danach aus. Der Fragebogen wurde vor den Diskussionen der Testergebnisse oder allen weiteren Studienmaßnahmen ausgefüllt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Definition des PFS wurde gemäß den *US FDA Guidance Documents* bezüglich der Endpunkte onkologischer klinischer Studien aktualisiert, um sämtliche Todesfälle erfassen zu können, einschließlich derer, welche 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Der Endpunkt "Gesamtüberleben" wurde von einem sekundären zu einem koprimären Endpunkt geändert, um robustere Studienergebnisse gewährleisten zu können. Der FACT-B Fragebogen musste häufiger ausgefüllt werden, um eine bessere Beurteilung der Veränderungen von Symptombelastungen aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung erzielen zu können. Die aktuelle Version des Protokolls (Protokolländerung Nr. 3) vom Zeitpunkt des Datenschnitts (14. Januar 2012) ist auf Seite 3.803 dargestellt. Die Zusammenfassungen der Protokolländerungen Nr. 1, 2 und 3 sind auf den Seiten 4.226, 4.069 bzw. 3.929 dargestellt. **Änderungen der geplanten Analysen** Die geplanten Analysen der vorliegenden Studie sind im SAP vom 11. Mai 2011 beschrieben. Die folgenden Analysen wurden im SAP beschrieben, jedoch aufgrund der nachfolgend genannten Gründe nicht durchgeführt: § Explorative Analysen des primären Endpunkts, PFS bewertet durch IRC, für Subgruppen des P13K- und PTEN-Status wurden nicht durchgeführt, da der Test nicht abgeschlossen wurde und die Daten zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht vorlagen. Diese Ergebnisse werden separat dargestellt. § Die explorative Analyse des Anteils der Patienten mit moderater bis schwerwiegender Diarrhö nach Behandlungsarm wurde nicht durchgeführt; die Häufigkeit, Dringlichkeit, Konsistenz und Unannehmlichkeit der von Patienten entwickelten Diarrhö wurde nach Behandlungsarm zusammengefasst und als aussagekräftig und somit hinreichend angesehen (Abschnitt 5.5.3.1). § Explorative Analysen des primären Endpunkts, PFS bewertet durch IRC, für die Subgruppe der Beta 1-Tubulin-Genotypen wurden nicht durchgeführt, da die Ergebnisse für diesen Marker in Korrelation zur Thrombozytopenie von der Studie TDM4450g noch ausstanden und für die Analysen der EMILIA erforderlich waren. Diese Ergebnisse werden separat dargestellt. Zusätzlich durchgeführte explorative Analysen: § Sensitivitätsanalyse des PFS bewertet durch IRC bezüglich Behandlungsabbruch aufgrund von Toxizität § Um den Einfluss des OS untersuchen zu können, wurden explorative Analysen der unterschiedlichen Gründe für die Zensur im Rahmen der OS-Analyse durchgeführt. § Um beobachtete Behandlungsunterschiede berücksichtigen zu können, wurde eine Analyse der demographischen Grunddaten und der Erkrankung sowie der vorhergehenden Anti-Krebstherapie bei Patienten der folgenden Subgruppen durchgeführt: (1) > 65 Jahre, (2) nicht-viszerale Erkrankung zu Beginn der Studie (baseline), (3) nicht messbare

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung zu Beginn der Studie (baseline). § Um die Ergebnisse auf Heterogenität untersuchen zu können, wurde eine Subgruppenanalyse des PFS bewertet durch IRC nach den Erkrankungsmerkmalen der Patienten zu Beginn der Studien durchgeführt (Therapielinie, Anzahl vorhergehender systemischer Wirkstoffe, vorhergehende Behandlung mit Trastuzumab und/oder Taxan im Setting metastasierender Brustkrebs, etc.). § Subgruppenanalysen des PFS bewertet durch IRC, des OS, der Grunddaten zu Demographie und Erkrankung sowie der vorhergehenden Anti-Krebstherapie bei Patienten mit FISH-positiven Ergebnisse gemäß DAKO *HER2* FISH pharmDx™-Test auf Anfrage des *Center for Devices and Radiological Health* (CDRH) § Auf Anfrage des CDRH wurden Subgruppenanalysen des PFS bewertet durch IRC, des OS, der Grunddaten zu Demographie und Erkrankung sowie der vorhergehenden Anti-Krebstherapie bei Patienten durchgeführt, welche mit dem *Abbott PathVysion assay* gescreent wurden und mit dem DAKO *HER2* FISH pharmDx™ assay erneut getestet wurden. § Auf Anfrage des CDRH wurde eine Subgruppenanalysen des PFS bewertet durch IRC bei Patienten mit IHC0-, IHC1+-, IHC2+- und IHC3+-Erkrankung durchgeführt. § Auf Anfrage des CDRH wurde eine Analyse des PFS bewertet durch IRC und des OS in der ITT-Population mit Ausnahme von Patienten mit IHC0- und IHC1+-Erkrankung und für verschiedenen diagnostische Subgruppen durchgeführt. § Subgruppenanalyse unerwünschter Ereignisse nach den demographischen Merkmalen der Patienten und den Erkrankungscharakteristika zu Beginn der Studie (baseline): - Rasse: weiß, asiatisch oder andere - Alter: < 65 oder ≥ 65 Jahre und < 65 vs. 65-74 vs. ≥ 75 Jahre - geographische Region: USA, Westeuropa, Asien oder andere - Anzahl vorhergehender systemischer Behandlungen gegen MBC (J/N) - Vorhergehende Behandlungsregimes mit Trastuzumab (J/N) - Bestehen einer viszeralen Erkrankung (J/N) Vorhergehende Behandlung mit Anthrazyklinen (J/N)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Bestimmung der Stichprobengröße** Wie im Detail in Abschnitt 3.9.7 von CSR 08/2012 beschrieben, wurde das Protokoll geändert, um das Gesamtüberleben als koprimären Endpunkt einschließen zu können. Die Stichprobengröße der Studie wurde entsprechend geändert, um eine ausreichende Teststärke zu gewährleisten und um einen Nutzen von 4,3 Monaten für das OS ermitteln zu können. Um eine HR von 0,8 in Bezug auf das OS feststellen zu können (25 % Verbesserung des OS im Median, d. h. von 17,2 Monaten im Kontrollarm bis 21,5 Monate im Behandlungsarm), sind etwa 632 Todesfälle erforderlich, um eine 80 %-ige Teststärke mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % zu erzielen. Aus diesem Grund wurde eine Stichprobengröße von 980 Patienten für den Einschluss in die Studie geplant. Die Stichprobengröße wurde mithilfe der EAST-Software geschätzt. **Bestimmung der Stichprobengröße** In der vorliegenden Phase-III-Studie existieren zwei primäre Wirksamkeitsendpunkte: das PFS basierend auf einer unabhängigen Beurteilung der Tumorbewertungen (IRC) und das OS. Die zuvor beschriebene Strategie bei der Hypothesentestung mit festgelegter Reihenfolge wurde verwendet, um in der primären Wirksamkeitsanalyse die zweiseitige Typ I-Gesamtfehlerrate bei 5 % kontrollieren zu können. Die Stichprobengröße wird anhand der Analyse des OS ermittelt. Um eine HR von 0,8 in Bezug auf das OS feststellen zu können (25 % Verbesserung des OS im Median, d. h. von 17,2 Monaten im Kontrollarm bis 21,5 Monate im Behandlungsarm), sind etwa 632 Todesfälle erforderlich, um eine 80 %-ige Teststärke mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % zu erzielen. Aus diesem Grund werden 980 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird ereignisgesteuert sein und die primäre Analyse des PFS wird stattfinden, sobald etwa 508 PFS-Ereignisse bewertet durch IRC eingetreten waren. Dies lieferte eine 90 %-ige Teststärke, um ein HR von 0,75 in Bezug auf das PFS (33 % Verbesserung des PFS im Median; d. h. von 6,2 Monaten im Kontrollarm bis 8,3 Monate in Behandlungsarm) mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % ermitteln zu können. Es wird davon ausgegangen, dass 980 Patienten über einen Zeitraum von 35 Monaten in die Studie eingeschlossen werden. Unter der Annahme eines medianen PFS von 6,2 Monaten im Kontrollarm und einer HR von 0,75 wird das Datum für den Datenschnitt für die finale Analyse des PFS etwa 32 Monate nach dem Einschluss des ersten Patienten (FPI, engl. *first patient in*) liegen. Die finale Analyse des PFS wird jedoch erst vorgenommen, wenn der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde. Unter der Annahme eines medianen OS von 17,2 Monaten im Kontrollarm und einer HR von 0,8 wird das Datum für den Datenschnitts für die finale Analyse des OS voraussichtlich etwa 51 Monate nach dem FPI liegen. Die Stichprobengröße wurde mithilfe der EAST-Software geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Die primären Ziele der vorliegenden Studie waren der Vergleich der Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin mit Lapatinib plus Capecitabin, gemessen anhand des a) PFS, basierend auf einer unabhängigen Beurteilung der Tumorbewertungen, d. h. IRC-Bewertungen und b) dem OS, einschließlich der 1-jahres und 2-jahres Überlebensraten. Es wurde keine Interimsanalyse des PFS vorgenommen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse des PFS war ereignisgesteuert und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	wurde für den Zeitpunkt eingeplant, an dem zum Einen der Einschluss von Patienten in die Studie abgeschlossen war und zum Anderen, nachdem etwa 508 PFS-Ereignisse bewertet durch IRC eingetreten waren. Eine Gesamtzahl von 508 PFS-Ereignissen würde für die Ermittlung einer Hazard Ratio (HR) von 0,75 in Bezug auf das PFS (33 %-ige Verbesserung des medianen PFS, d. h. Annahme einer medianen PFS-Zeit von 6,2 Monaten im Kontrollarm und 8,3 Monaten im Behandlungsarm) mit einem zweiseitigen Alpha-Niveau von 5 % eine Teststärke von 90 % liefern. Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS sollte die Interimsanalyse des OS stattfinden. Darüber hinaus sollten die Sicherheitsanalysen und alle anderen im Protokoll vordefinierten sekundären und explorativen Analysen durchgeführt werden. Unter der Annahme einer HR von 0,80 bezüglich des OS zwischen den Gruppen Trastuzumab-Emtansin und Lapatinib plus Capecitabin wurde eine Anzahl von 290 Todesfällen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse des PFS geschätzt. Das Datum für den Datenschnitt für die finale Analyse des OS wird für den Zeitpunkt eingeplant, nachdem etwa 632 Todesfälle unter allen randomisierten Patienten eingetreten sind. Die Sicherheitsanalysen werden zu diesem Zeitpunkt aktualisiert. Die Dauer des Einschlusses von Patienten in die Studie wurde auf etwa 35 Monate geschätzt. Basierend auf dieser Annahme und der Annahme eines OS im Median von 17,2 Monaten im Kontrollarm sowie einer HR von 0,80, wird das Datum des Datenschnittss für die finale Analyse des OS auf etwa 51 Monate geschätzt, nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (FPI). Nach der Interimsanalyse und aus ethischen Gründen wurde eine Ad-hoc-Änderung des SAP eingeführt, um eine zweite Interimsanalyse zu dem Zeitpunkt durchführen zu können, an dem etwa 50 % der OS-Ereignisse eingetreten waren. Sicherheit: Ein unabhängiges DMC wird die akkumulierenden Sicherheitsdaten alle 6 Monate kontrollieren. Darüber hinaus werden die Daten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse mindestens einmal alle 3 Monate vom DMC kontrolliert. Ein unabhängiges CRC wird alle potentiellen Fälle von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion vor jeder halbjährlichen Begutachtung durch das DMC prüfen und ihre Ergebnisse dem DMC mitteilen. Zusätzliche Details werden in den Satzungen des DMC und des CRS dargelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach einem hierarchischen Randomisierungsschema durch Verwendung des IVRS im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme (Trastuzumab Emtansin oder Lapatinib plus Capecitabin) randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Aufteilung der Patienten in etwa gleichgroße Stichproben der beiden Behandlungsarme für jede der folgenden Kategorien: Region (USA, Westeuropa, Andere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregimes bei lokal fortgeschrittener oder metastasierender Erkrankung (0-1 vs. > 1), viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung, und insgesamt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Folgende hierarchische Reihenfolge der Stratifikationsfaktoren wurde für die Randomisierung eingehalten: 1. Region, 2. Anzahl vorhergehender Chemotherapieregimes bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ein *Interactive Voice Response System* (IVRS) wurde zur Sammlung der Screening-Informationen und zur Randomisierung der geeigneten Patienten im Verhältnis 1:1 auf einen der beiden Behandlungsarme verwendet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<u>Methode der Behandlungszuteilung</u> Nach Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung und der Bestätigung der Eignung für die Studienteilnahme erhielt das Personal des Studienzentrums vom IVRS die Randomisierungsnummer des Patienten und die entsprechende Behandlungszuteilung. Die Patienten erhielten die erste Dosis der Studienmedikation wenn möglich am Tag der Randomisierung, jedoch keinesfalls später als fünf Werktage nach der Randomisierung. Die Patienten wurden nach einem hierarchischen Randomisierungsschema durch Verwendung des IVRS im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme (Trastuzumab Emtansin oder Lapatinib plus Capecitabin) randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Aufteilung der Patienten in etwa gleichgroße Stichproben der beiden Behandlungsarme für jede der folgenden Kategorien: Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregimes bei lokal fortgeschrittener oder metastasierender Erkrankung (0-1 vs. > 1), Art der Erkrankung (viszerale vs. nicht-viszerale), und insgesamt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten	Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Open-Label-Studie. Eine Verblindung war wünschenswert, jedoch aufgrund der Anzahl der Placebobehandlungen, die für den Kontrollarm erforderlich gewesen wäre und aufgrund der Tatsache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	nicht durchführbar, dass eine Verblindung wegen offensichtlicher Arzneimittelwirkungen bei einigen Patienten (hämatologische Toxizität und Alopezie) unzureichend gewesen wäre. In der EMILIA-Studie (BO21977) erfolgte eine Bewertung des PFS und ORR durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) aus Radiologen und einem Onkologen, die hinsichtlich dieses Endpunktes und der Zugehörigkeit zu den Behandlungsarmen verblindet waren. Alle Befunde wurden durch das IRC beurteilt, das auch die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Die Bewertung einer Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien. Der unabhängige Review der Daten erfolgte verblindet durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) aus Radiologen und einem Onkologen , d.h. ohne Kenntnis der Therapie der einzelnen Studienpatienten. Im Rahmen des radiologischen Reviews beurteilten zwei Radiologen unabhängig das vorliegende bildgebende Material. Ein dritter Radiologe entschied, wenn sich beide in der Beurteilung nicht einig waren. Nachgeschaltet war ein Review durch einen Onkologen, dem zusätzlich klinische Daten mit Ausnahme von Angaben zu für die Studienmedikamente spezifischen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen sollten. Dabei kam es zwar durch einen Fehler im Prozess zu einer möglichen, teilweisen Entblindung des Onkologen, weil diesem zusätzlich zu der Bildgebung auch Toxizitätsdaten der Patienten vorlagen, mittels derer er bezüglich der verabreichten Therapie hätte Rückschlüsse ziehen können. Tatsächlich lag die Übereinstimmung zwischen radiologischem Review und dem Review durch den Onkologen aber bei 94 %. Bestätigt wurde die primäre Analyse des PFS durch zwei Sensitivitätsanalysen, die die verblindete Beurteilung durch die begutachtenden Radiologen bzw. das jeweils frühere Eintreten der Progression nach radiologischer oder onkologischer Einschätzung berücksichtigten (CSR 01/2013 S. 30).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Effektivitätsanalyse** Effektivitätsanalysen basieren auf der ITT-Population mit den Patienten in dem Behandlungsarm, auf den sie randomisiert waren. Zur Adjustierung bzgl. multiplen Testens, da zwei primäre Endpunkte vorhanden sind, wurde eine fixe Hypothesen Sequenz Testprozedur implementiert. Die Hypothese für PFS wurde einseitig mit $\alpha = 2,5$ % bestimmt. Bei statistisch signifikantem PFS Ergebnis, wurde das OS einseitig mit $\alpha = 2,5$ % getestet. Der zweiseitige log-rank Test, stratifiziert nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl vorheriger Chemotherapieregime gegen LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral vs. nicht-viszeral), wurde als primäre Analyse des PFS benutzt. Die Ergebnisse des unstratifizierten log-rank Test und des stratifizierten und unstratifizierten Wilcoxon Test wurden ebenfalls dargestellt. Das OS wurden gleichermassen analysiert. Bei entsprechenden statistisch signifikanten Ergebnissen zu PFS und OS wurden die weiteren Endpunkte in nachfolgender Reihenfolge getestet: Progressionsfreies Überleben (festgestellt durch Prüfarzt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtansprechrate (ORR; mittels IRC Bewertung) Zeit bis zum Therapieversagen Zeit bis zur Symptomprogression **Ko-primäre Endpunkte** Der koprimäre Wirksamkeitsendpunkt des **PFS**, welcher auf einem unabhängigen Gutachten der Tumorbewertungen basierte (IRC), wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Progression der Erkrankung gemäß IRC oder dem Todesfall aus jeglichem Grund (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat). Für die Analyse des PFS wurden die Daten von Patienten ohne Progression der Erkrankung oder Todesfall zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung (oder nach der Visite zu Studienbeginn zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag, wenn keine Tumorbewertung für den Patienten vorlag) zensiert. Die Daten von Patienten ohne Verlaufskontrolle wurden als zensierte Beobachtungen vom letzten Datum der Tumorbewertung in die Analyse eingeschlossen, sofern für diese Patienten keine Progression der Erkrankung bekannt war. Für Patienten, die vor einer dokumentierten Progression der Erkrankung einer nicht protokollgemäßen Therapie (definiert als jegliche Behandlung mit Ziel der Therapie des MBC) unterzogen wurden, zensierte die im Protokoll vordefinierte primäre Analyse des PFS keine Patienten zu Beginn der nicht protokollgemäßen Therapie. Der zweiseitige - nach Region (USA, Westeuropa, andere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime gegen eine inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung (0-1 vs. > 1) und nach viszeral vs. nicht-viszeraler Erkrankung stratifizierte – Log rank-Test wurde für die primäre Analyse des Vergleichs des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen verwendet. Der nicht stratifizierte Logrank-Test und der stratifizierte und nicht stratifizierte Wilcoxon-Test wurden ebenfalls durchgeführt. Der Kaplan-Meier (KM)-Ansatz wurde verwendet, um den Median des PFS für jeden Behandlungsarm zu schätzen. Das proportionale nach Region, Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime gegen eine inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung und nach viszeral vs. nicht-viszeraler Erkrankung stratifizierte Cox-Hazard-Modell wurde für die Schätzung der HR und des 95 %-igen Konfidenzintervals (KI) verwendet. Das **Gesamtüberleben (OS)** wurde definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Datum des Todes aus jeglichem Grund. Die Interimsanalyse des OS wurde zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS durchgeführt; die finale Analyse wird nach der Dokumentation von 632 Todesfällen vorgenommen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnittss für die Analyse noch am Leben waren, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie bekanntlich noch lebten. Patienten, für die nach Studienbeginn (baseline) keine Informationen vorlagen, wurden zum Datum der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. Die angewandten Methoden für die Analyse des OS entsprachen den für den Endpunkt des PFS beschriebenen: Der stratifizierte Logrank-Test wurde für die primäre Analyse verwendet und die Sensitivitätsanalysen wurden mithilfe des nicht stratifizierten Logrank-Tests und dem stratifizierten und nicht stratifizierten Wilcoxon-Test durchgeführt. Darüber hinaus wurden die 1- und 2-jahres Überlebensraten und die korrespondierenden 95 % KI unter Verwendung des KM-Ansatzes geschätzt. Bei der Interimsanalyse wurde das OS auf einem, mithilfe des Alpha-Spending Ansatzes von Lan und DeMets und der Grenze

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach O'Brien/Fleming ermittelten Signifikanzniveau bestimmt (siehe Tabelle 6), um eine zweiseitige Typ I-Gesamtfehlerrate auf einem Niveau von 5 % gewährleisten zu können.

Table 6 Summary of Planned Overall Survival Analyses

Analysis of OS	No. of Deaths	Efficacy Stopping Boundary [a)]	Estimated Timing [b)]
Interim analysis	290[c)]	p < 0.0019 or observed HR < 0.69	32 months [d)]
Final analysis	632	p < 0.0494 or observed HR < 0.85	51 months

HR = hazard ratio; OS = overall survival.

a) p-value will be based on two-sided log rank test.

b) Time from the enrollment of first patient to data cutoff.

c) Estimated number.

d) At the same time as the final primary analysis of PFS.

Wie in Tabelle 6 dargestellt, war vor dem Datum des Daten-Cutoffs eine Interimsanalyse geplant. Nach der Interimsanalyse und aus ethischen Gründen wurde eine Ad-hoc-Änderung des SAP eingeführt, um eine zweite Interimsanalyse zu dem Zeitpunkt durchführen zu können, an dem etwa 50 % der OS-Ereignisse eingetreten waren.
Die Ergebnisse der finalen Analyse des OS werden im entsprechenden Bericht zu Studienende dargestellt.

Sicherheitsanalyse
Die Sicherheitsanalysen werden anhand der behandelten Population durchgeführt. Diese ist definiert als diejenigen Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse wird auf der Behandlung basieren, welche die Patienten tatsächlich erhalten haben.
Exposition gegenüber der Studienmedikation
Die Anzahl der Patienten mit verzögerter Dosisverabreichung von 1 Woche, Veränderungen der Dosis und Abbruch der Dosis, sowie Gründen für den Abbruch der Studienbehandlung werden für das T-DM1 und das Kontrollregime zusammengefasst. Eine deskriptive Statistik wird für die kumulative Gesamtdosis, die Anzahl Zyklen, die Dosisintensität und die Anzahl Wochen der Exposition für das T-DM1 und das Kontrollregime dargestellt.
Unerwünschte Ereignisse
Die Sicherheit wird anhand der Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Todesfällen und Veränderungen der Laborergebnisse ermittelt. Eine ausführliche Beschreibung der unerwünschten Ereignisse wird in den Terminologien des Medizinisches Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedRA) abgebildet. Sämtliche unerwünschte Ereignisse, die am Tag der ersten Verabreichung der Studienbehandlung oder nach diesem Datum auftreten, werden entsprechend der im MedRA abgebildeten Terminologien, Thesaurusebenen und den Toxizitätsgraden nach NCI CTCAE Version 3.0 zusammengefasst.
Im Verlauf der Studienphase und in der Nachbeobachtungszeit von Patienten mit Behandlungsabbruch dokumentierte Todesfälle werden nach Behandlungsarm zusammengefasst. Darüber hinaus werden die Gründe für den Tod zusammengefasst (z. B. krankheitsbezogen, behandlungsbezogen, andere, unbekannt).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte **Die Gesamtansprechrate** des Tumors wurde primär durch ein unabhängiges Gutachten der Tumorbewertung unter Verwendung modifizierter RECIST-Kriterien ermittelt (darüber hinaus wurde ebenfalls eine auf der Tumorbewertung des Prüfarztes basierende Analyse durchgeführt). Es wurden lediglich Patienten mit einer messbaren Erkrankung zu Beginn der Studie in die Analyse eingeschlossen. Patienten ohne Tumorbewertung nach Beginn der Studie wurden als Non-Responder betrachtet. Die objektive Ansprechrate (ORR, engl. *objective response rate*) war definiert als der Anteil der Patienten mit CR oder PR. Die Raten des Endpunkts wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen. Für jeden Behandlungsarm wurde ein Schätzer der ORR oder der CBR und den 95 % KI (*Blyth-Still-Casella*) kalkuliert. Für den Vergleich der ORR oder der CBR zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde der *Mantel-Haenzel*-χ2-Test (stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie der primäre Endpunkt) verwendet (eine entsprechende nicht stratifizierte Analyse wurde ebenfalls durchgeführt). Der Unterschied der Ansprechraten mit den 95 % KI wurde dargestellt. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Die Zeit bis zur Symptomprogression (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 5 Punkte vom Ausgangswert bezüglich der Responsebewertung) wurde in beiden Behandlungsgruppen anhand der Antworten der Patienten auf dem FACT-B TOI-PFB ermittelt. Der TOI-PFB ist ein Teilabschnitt des FACT-B, welcher die physikalischen-, funktionalen- und Brust-Subskalen umfasst. Eine Veränderung von 5 Punkten auf dem TOI-PFB wird als klinisch signifikant eingestuft. Es wurden lediglich Patienten mit eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression in der randomisierten Population basierte lediglich auf weiblichen Patienten. Daten von Patienten, für die kein Fortschreiten der Symptome bis zum Zeitpunkt des Datenschnittss für die Analyse beobachtet werden konnte, wurden zum Zeitpunkt der letzten TOI-PFB-Bewertung zensiert. Patienten ohne TOI-PFB-Bewertung nach Studienbeginn wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. Für die Analyse der Dauer bis zum Fortschreiten der Symptome wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Zur Ermittlung des Einflusses fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und zur Ermittlung des Einflusses möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über das Fortschreiten von Symptomen. Bei der ersten Analyse musste das Ereignis des Fortschreitens von Symptomen als ein Ereignis zum Datum der letzten vorhandenen FACT-B-Bewertung plus 1 Tag festgehalten werden, sofern bei dem Patienten ein Fortschreiten der Symptome (d. h. Verschlechterung des TOI-PFB-Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert) nach einer oder mehreren fehlenden FACT-B-Bewertungen eingetreten war. Bei der zweiten Analyse wurde das Ereignis des Fortschreitens von Symptomen um 6 Wochen zurückdatiert, sofern der Patient ein Fortschreiten der Symptome erfuhr. Die Abschlussrate basierte auf der ITT-Patientenpopulation, d. h. den randomisierten Patienten mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer nachfolgenden Bewertung. In die Berechnungen der Ergebnisse des FACT-B wurden lediglich Daten von weiblichen Patienten einbezogen. Für den TOI-PFB wurde die Abschlussrate für jeden Behandlungsarm als Prozentsatz der Patienten definiert, die mindestens 80 % der Fragen in den zusammengefassten Skalen ausfüllten, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten, von denen angenommen wurde, dass sie die zusammenfassenden Skalen zu gegebenem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt noch ausfüllen würden; andernfalls wurde die zusammenfassende Skala als fehlend erachtet. **Patientenberichtete Ergebnisse (patientenberichtete Diarrhöbewertungsskala und klinisch relevante Verbesserung der Symptome)** Patientenberichtete Ergebnisse (PROs, engl. *patient-repored outcomes*) dienen der Ermittlung des Gesundheitsstatus des Patienten und der Auswirkung der Behandlung auf den mittels FACT-B (nur weibliche Patienten) vom Patienten berichteten Gesundheitsstatus.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin zu erhalten, wurden die folgenden für die Gesamtpopulation präspezifizierten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren für die beiden ko-primären Endpunkte „PFS bewertet durch IRC“ sowie für das „Gesamtüberleben“ analysiert: · Rasse: kaukasisch, asiatisch, weitere · Altersgruppe: <65, ≥65 · Altersgruppe: <65; 65-74; ≥75 · Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere · ECOG Performance Status: 0; 1 · Anzahl vorangegangener Chemotherapieregime gegen LABC od. mBC · Vorherige systemische Krebstherapie gegen LABC oder mBC · Vorherige Behandlung mit Trastuzumab gegen LABC oder mBC · Vorherige Behandlung mit Anthrazyklinen · Art der Erkrankung: Viszeral, nicht-viszeral Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden vom G-BA weitere Subgruppenauswertungen vorgeschlagen: · Hormonrezeptorstatus: PR+ und/oder ER+; PR- und ER- Zusätzlich wurden für das vorliegende Dossier zu allen übrigen Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten und auch bei den Teilpopulationen 1+2 post hoc Analysen für alle oben genannten Subgruppenmerkmale durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Hinweise für eine Effektmodifikation vorliegen. Bei der Auswertung zur Sicherheit von Trastuzumab Emtansin wurden für alle Sicherheitsendpunkte folgende Standardsubgruppen ausgewertet: · Altersgruppe: <65, ≥65 · Altersgruppe: <65; 65-74; ≥75 · Rasse: Asiatische, kaukasisch; weitere; unbekannt · Geographische Region: USA; Westeuropa; Asien; weitere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		· Art der Erkrankung. Viszeral, nicht-viszeral Sensitivitätsanalysen: 5 präspezifizierte und eine zusätzliche (auf Wunsch der FDA) Sensitivitätsanalyse wurden für das PFS durchgeführt. Dabei ging es um die Untersuchung der Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie, der Unterschiede zwischen IRC und Prüfarzt basierter Tumorbeurteilungen, der Auswirkung fehlender Tumorbewertungen, der Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle sowie der Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität: · Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie: Patienten wurden bei der letzten Tumorbewertung vor dem Beginn der nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie zensiert. · IRC und Prüfarzt basierte Tumorbeurteilung: Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des frühsten PFS-Ereignisses bewertet durch IRC oder Prüfarzt oder dem Todesfall. Bei Patienten ohne PFS-Ereignis wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung durch das IRC mit einer der folgenden Bewertungen zensiert: „nicht auswertbar"‘ oder „unbekannt"‘, je nachdem was am spätesten Eintrat. Das PFS von Patienten, die nach der Tumorbewertung zu Beginn der Studie keine weitere Bewertung erhielten, wurden mit Datum der Randomisierung plus 1 Tag zensiert. · Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach zwei oder mehr fehlenden oder nicht messbaren Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten nach den fehlenden Bewertungen am Tag der gemäß IRC dokumentierten Progression als ein Ereignis aufgezeichnet. · Auswirkung fehlender Tumorbewertungen: Sofern bei einem Patienten nach einer oder mehreren fehlenden Bewertungen eine Progression gemäß IRC dokumentiert wurde, so wurde das Progressionsereignis des Patienten auf das Datum der letzten verfügbaren Bewertung plus 1 Tag zurückdatiert. · Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle: Patienten ohne Verlaufskontrolle bezüglich der Tumorbewertung (d. h. Patienten, die nicht gestorben sind oder deren Erkrankung laut Prüfarzt nicht weiter fortgeschritten ist, die jedoch > 84 Tage vor dem Datenschnitt keiner Tumorbewertung mehr unterzogen wurden [zwei Tumorbewertungszyklen]), wurden zu dem Zeitpunkt als Ereignis gezählt, an dem sie zuletzt als progressionsfrei bekannt waren. · Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität: Patienten, welche die Behandlung mit mindestens einer der Studienmedikationen aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor dem Datum des letzten Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zensiert. Alle Sensitivitätsanalysen basierten auf der ITT-Population und waren nach Region (USA, Westeuropa, Weitere), Anzahl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vorheriger Chemotherapieregime für LABC oder mBC (0-1 vs. >1) und Art der Erkrankung (viszeral; nicht-viszeral) stratifiziert. Für die Analyse der Zeit bis zur Symptomprogression wurden ebenfalls zwei Sensitivitätsanalysen geplant: · Zur Ermittlung des Einflusses fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und · zur Ermittlung des Einflusses möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression. Grundsätzlich wurde jeweils für PFS, OS, und Zeit bis zur Symptomprogression zu der stratifizierten Analyse ebenfalls Ergebnisse einer unstratifizierten Analyse dargestellt sowohl mittels log-rank Test als auch mittels Wilcoxon Test.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unterhalb der Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1474 Patienten für die Studie gescreent, Patienten wurden von 213 Zentren in 26 Ländern aufgenommen. Insgesamt wurden 991 Patienten auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert – Lapatinib + Capecitabin (Lap+Cap, 496 Patienten) oder Trastuzumab Emtansin (T-DM1, 495 Patienten). Die Hauptgründe beim Screening-ausschluss waren Hirnmetastasen und HER2-negativer Status. Von den randomisierten Patienten, (fünf im T-DM1 Behandlungsarm und acht im Lap+Cap Behandlungsarm), erhielten 13 keine Studienbehandlung. Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts *(Januar 2012)*, waren 182 Patienten (37,1 %) in dem T-DM1 Behandlungsarm und 125 Patienten (25,6 %) in dem Lap+Cap Behandlungsarm noch lebend und unter Behandlung. Weitere 184 Patienten (37,2 %) im T-DM1 und 191 Patienten (38,5 %) im Lap+Cap Behandlungsarm lebten und befanden sich in der Folgebeobachtungsperiode für das Überleben (*survival follow-up period)*. 94 Patienten (19,0 %) im T-DM1 Arm und 129 (26,0 %) im Lap+Cap Behandlungsarm waren gestorben (Studie abgebrochen). Weitere Gründe für einen Studienabbruch waren: zurückgezogene Einverständniserklärung (25 Patienten bei T-DM1 und 46 bei Lap+Cap), *lost to follow-up* (2 Patienten bei T-DM1 und 1 bei Lap+Cap), entscheidung des Arztes (4 Patienten bei T-DM1 und 2 bei Lap+Cap), und weitere Gründe (4 Patienten bei T-DM1 und 2 bei Lap+Cap). Zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts, betrug der Median für das follow-up 12,9 Monate bei T-DM1 und 12,4 Monate bei Lap+Cap. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (Juli 2012) wurden für die Patienten folgende Daten angegeben:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Table 1 Subject Status at Time of Clinical Cut Off (Randomized Subjects) Table status01 Subject Status at Time of Clinical Cut Off Randomized Subjects Lapatinib+Capecitabine (n=496) / Trastuzumab emtansine (n=495) Number of subjects Still on Study: 262 (52.8%) / 308 (62.2%) Alive on study treatment: 55 (11.1%) / 106 (21.4%) Alive in survival follow-up: 207 (41.7%) / 202 (40.8%) Discontinued study: 234 (47.2%) / 187 (37.8%) Death: 182 (36.7%) / 149 (30.1%) Discontinued study due to reasons other than death: 52 (10.5%) / 38 (7.7%) Source: Biostatistics(yongw) pgm(/onco/aherdm1/tdm4370g/unbl4370os/programs/t_pt_status) Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012) Datasets (patos) : Generated 20AUG12 09:20 Page 1 of 1 (PDRD) Für die Auswertung der Studie wurden zwei Analysepopulationen definiert: die Intent-to-Treat (ITT)-Population und die Safety-Analysis-Population (SAP): Die ITT Population (*Randomized population*) beinhaltet alle 991 randomisierten Patienten (496 Lap+Cap, 495 T-DM1). Alle Patienten wurden spätestens 3 Monate vor Datenschnitt randomisiert. Wirksamkeitsanalysen (PFS, OS, ORR…) beziehen sich auf die ITT Population. Die SAP (Safety population or treated population) bezieht sich nur auf Patienten, welche mindestens eine Dosis von einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten und beinhaltet 978 Patienten (490 im T-DM1 Behandlungsarm und 488 im Lap+Cap Behandlungsarm). 13 Patienten erhielten keine Studienmedikaion und wurden deshalb aus der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Auswertung Januar 2012:</u> Insgesamt brachen 129 Patienten (26,1 %) im T-DM1 Behandlungsarm und 180 Patienten (36 %) unter Lap+Cap sämtliche Studienbehandlungen bis zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts ab. Die meisten der vorzeitigen Behandlungsabbrüche erfolgten auf Grund Todesfälle, die hauptsächlich auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen waren. 19,0 % (94 Patienten) starben im unter Trastuzumab Emtansin, 26,0 % (129Patienten) starben unter Lap+Cap. Inzidenz eines frühen Behandlungsabbruchs aus anderen Gründen als Tod/PD war niedrig, mit 7,1 % (35 Patienten) bei T-DM1 und 10,0 % (51 Patienten bei Lap+Cap. <u>Auswertung Juli 2012:</u> Beim 2. Datenschnitt im Juli 2012 nahmen insgesamt noch 262 (52,8 %) im Lap+Cap Arm und 308 (62,2 %) im T-DM1 Arm an der Studie teil (Behandlung oder follow-up). 11,1 % im Lap+Cap Arm bekamen noch Ihre Studienmedikation im Vergleich zu 21,4 im T-DM1 Arm. Der Hauptgrund für einen Studienabbruch war der Tod (36,7 % unter Lap+Cap und 30,1 % unter T-DM1). Bei der Übrigen Patienten war die Entscheidung des Patienten die Hauptursache. Weiter Gründe wie Arzt Entscheidung oder lost-to follow-up betrugen weniger

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als 1 % pro Arm.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung des ersten Patienten: 23.02.2009 (letzter Patient am13.10.2011) Studienphase 1: 2 / 2009 – 1 / 2012 (finale konfirmatorische Analyse PFS, ORR, Zeit bis zur Symptomprogression) Studienphase 2: 2 / 2012 – 7 / 2012 (finale konfirmatorische Analyse OS) Studienphase 3: 08 / 2012 –632 Todesfälle (aprox. 52 Monate nach Studienbeginn; Q1 / 2014) Abschluss der Datenbank für den ersten Datenschnitt: 14.01.2012 Abschluss der Datenbank für den zweiten Datenschnitt: 31.07.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wird wie geplant durchgeführt und befindet sich seit 8 / 2012 derzeit in der Studienperiode 3, welche bis zum Auftreten von 632 OS Ereignissen insgesamt (Gesamtüberleben) – voraussichtlich Q1 / 2014 – weitergeführt wird. Die konfirmatorischen finalen Analysen für die primären Endpunkte (PFS 01 / 2012; OS 07 / 2012), und die Gesamtansprechrate (01 / 2012) und Zeit bis zur Symptomprogression (01 / 2012) wurden bereits durchgeführt (bei dem Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression wurde ebenfalls noch eine Auswertung zum 2, Datenschnitt getätigt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Figure 3 Patient Disposition (Data as of January 14, 2012)

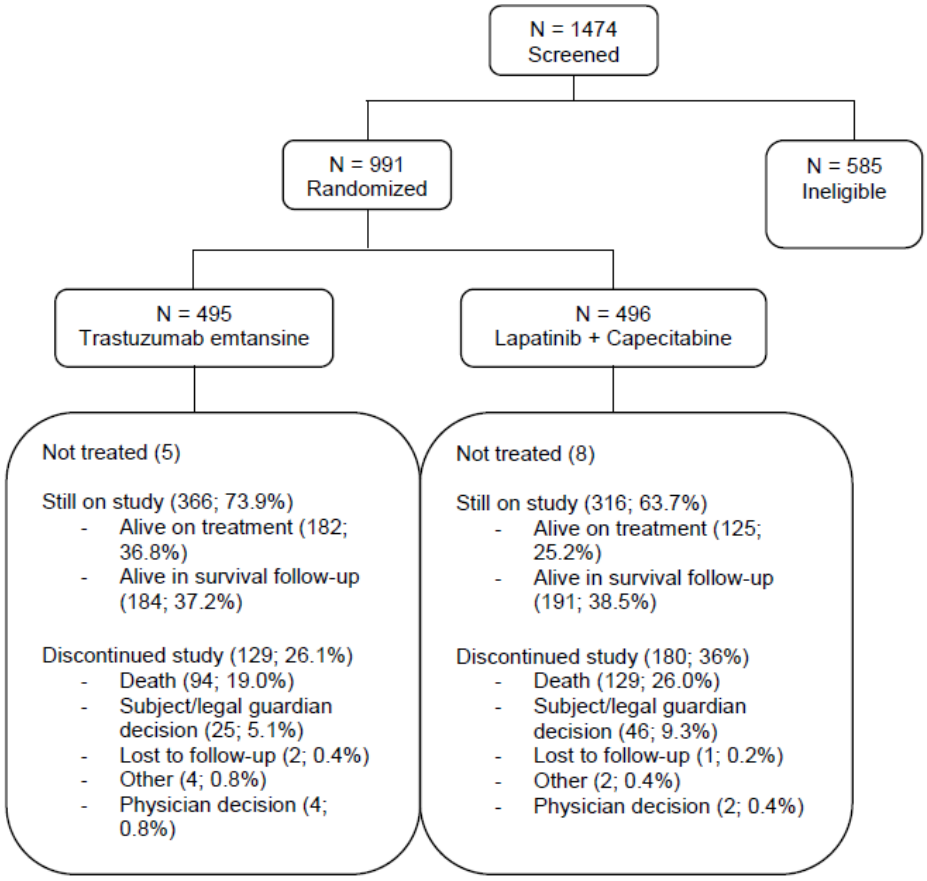

Abbildung 13: Patientenfluss in der Studie, erster Datenschnitt 01/2012 (CSR 08/2012)

Figure 2 Patient Disposition (as of 31 July 2012) (Randomized Population)

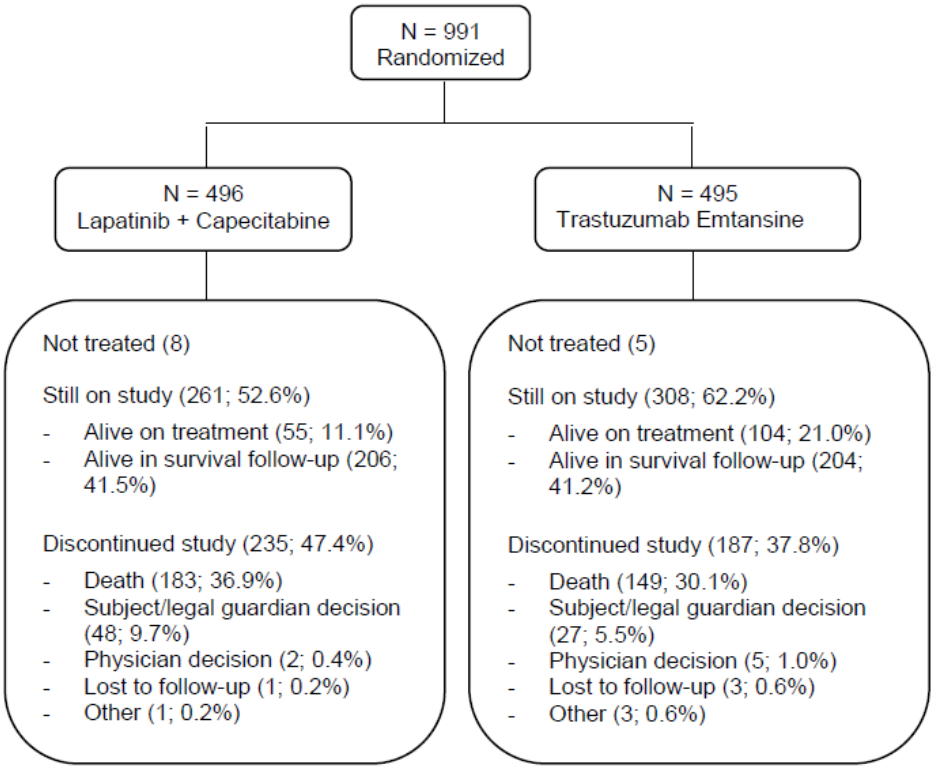

Abbildung 14: Patientenfluss in der Studie, zweiter Datenschnitt 07/2012 (CSR 01/2013)

Tabelle 4-198 (Anhang): Angabe von Gründen für Patienten, die die Studie beendet hatten bis Juli 2012 (CSR 01/2013)

Table 2 Reasons for Study Discontinuation (Randomized Subjects)

Table term01
Reasons for Study Discontinuation
Randomized Subjects

	Lapatinib+Capecitabine (n=496)	Trastuzumab emtansine (n=495)
Subjects who were on study as of cut off	262 (52.8%)	308 (62.2%)
Subjects who discontinued from the study as of cut off	234 (47.2%)	187 (37.8%)
Reason for Study Discontinuation		
Death	182 (36.7%)	149 (30.1%)
Lost to follow-up	1 (0.2%)	3 (0.6%)
Physician's decision	2 (0.4%)	4 (0.8%)
Subject's decision	48 (9.7%)	28 (5.7%)
Other	1 (0.2%)	3 (0.6%)

Source: Biostatistics(yongw) pgm(/onco/aherdm1/tdm4370g/unbl4370os/programs/t_disc_rsn)
Database (CLOSED cutoff: 31JUL2012) Datasets (patos)
: Generated 20AUG12 09:21 Page 1 of 1 11 (PDRD)

Tabelle 4-199 (Anhang): Erhebungszeitpunkte für die einzelnen Befunde während des Verlaufs der EMILIA-Studie; Tabelle 3 aus CSR 08/2012 (CSR 08/2012)

Tag	**Screening**	**Zyklus1**			**Zyklus 2-34+**			**Abschlussvisite bei Beendigung der Studienmedikation**	**Überleben Nachbeobachtungsphase**
	-30 bis -1	**1**	**8(±3)**	**15(±3)**	**1(±3)**	**8(±3)**	**15 (±3)**	**30 Tage (±7) nach letzter Studienmedikationseinnahme**	
Einverständniserklärung	X								
HER2-Test	X								
Komplette medizinische Anamnese, inkl. Demografie	X								
Komplette physikalische Untersuchung	X								
Limitierte physikalische Untersuchung		X			X			X	
Fact-B- Quality of Life (nur Frauen)		Erster Tag von Zyklus 1 und alle zwei Zyklen danach bis zu 6 Wochen nach Krankheitsprogression. (vor jeglicher Studienmassnahme und bevor Testergebnisse besprochen)						X	X
Diarrhö Bewertungsskala		Erster Tag von jedem Zyklus (vor jeglicher Studienmassnahme und bevor Testergebnisse besprochen)						X	
Gewicht und Grösse	X	X			X			X	
ECOG Leistungs-Status	X							X	
Begleitmedikationen	X	X			X			X	X
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12- Kanal Elektro-kardiogramm	X							X	
ECHO oder MUGA (ECHO besser)	X	Wochen 6, 12 und alle 12 Wochen danach bis zum Behandlungsabbruch.						X	

Tumorbeurteilung	X	Alle 6 Wochen (± 5 Tage) unabhängig einer Dosisverzögerung oder frühzeitigem Behandlungsabbruch bis zu 6 Wochen nach Krankheitsprogression							
Knochenszintigrafie / Röntgen	X	Wenn klinisch indiziert oder zur Überprüfung eines kompletten Ansprechens							
Gehirn CT oder MRT	X	Wenn klinisch indiziert oder zur Überprüfung eines kompletten Ansprechens							
Zentrale Laboruntersuchungen									
Differentialblutbild	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serumchemie	X	X	X	X	X	X	X	X	
INR und aPTT	X							X	
Serum/Urin Schwangerschaftstests	X				X				
Laborurinanalysen	X							X	
Dokumentation von Hospitalisierungen und oder Krankenhausvisiten		X			X			X	
Bewertung der Compliance bezüglich Lap+Cap			X	X	X				
Studienmedikation Verabreichung/Distribution		X			X				

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

-Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <EMILIA (BO21977>

Studie: EMILIA-Studie (BO21977)

Tabelle 4-201 (Anhang): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
EMILIA (BO21977). Clinical Study Report –TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab based Therapy – Report No. 1044311, July 2012. Date of Report 08/2012. 2012.	CSR 08/2012
EMILIA (BO21977). Summary of second overall survival interim analysis in study	2.

TDM4370g/BO21977; Research report Mo. 1051968, Date of report 09/2012. 2012.	Interimanalyse OS
EMILIA (BO21977). Update Clinical Study Report – Protocol TDM4370g/BO21977 - A Randomized, Multicenter, Phase III Open-label Study of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine vs. Capecitabine + Lapatinib in Patients with HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Have Received Prior Trastuzumab-based Therapy – Report No. 1053350, January 2013.	CSR 01/2013
Zusätzliche Analysen zur EMILIA-Studie (BO21977-TDM4370g). 2013	Roche 2013
Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012 Oct 1;367(19):1783-91.	Verma 2012

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

EMLIA ist eine randomisierte, kontrollierte, parallele, offene Studie, bei welcher die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beinden Studienarme randomisiert wurden. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Aufteilung der Patienten in etwa gleich große Stichproben der beiden Behandlungsarme für jede der folgenden Kategorien: Region (USA, Westeuropa, Andere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregimes (0-1 vs. > 1) bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Screening-Informationen wurden mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) erfasst und die Patienten entsprechend auf die Behandlungsarme randomisiert.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nach Erhalt der unterschriebenen Einverständniserklärung und der Bestätigung der Eignung für die Studienteilnahme erhielt das Personal des Studienzentrums vom IVRS die Randomisierungsnummer des Patienten und die entsprechende Behandlungszuteilung.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Ärzte waren in dieser Studie nicht verblindet, dafür war aber das IRC, bezüglich der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten und Ärzte waren in dieser Studie nicht verblindet, dafür war aber das IRC, bezüglich der Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden ebenfalls nicht identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der randomisierten, kontrollierten, parallelen, offenen, EMILIA-Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert. Das Randomisierungsschema ermöglichte die Aufteilung der Patienten in etwa gleich große Stichproben der beiden Behandlungsarme für jede der folgenden Kategorien: Region (USA, Westeuropa, Andere), Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime (0-1 vs. > 1) bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung (nach Einschätzung durch den Prüfarzt). Folgende hierarchische Reihenfolge der Stratifikationsfaktoren wurde für die Randomisierung eingehalten: Region, Anzahl vorhergehender Chemotherapieregime bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und viszerale vs. nicht-viszerale Erkrankung.

Die Screening-Informationen wurden mittels eines Interactive Voice Response Systems (IVRS) erfasst und die Patienten entsprechend auf die Behandlungsarme randomisiert. Patienten und Ärzte waren in dieser Studie nicht verblindet. Die Mitglieder des IRC waren bezüglich der Studienmedikation verblindet.

Der Abgleich der Publikation mit den Studienberichten ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden ebenfalls nicht identifiziert. Insgesamt wurde daher das Verzerrungspotential auf Studienebene mit „niedrig“ beurteilt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

EMILIA ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sonstige Aspekte wurden nicht beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten in den Studienarmen zeigten eine hohe Homogenität hinsichtlich der Baseline-Charakteristika.

Ein vergleichbar hoher Anteil von Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielt noch vor Beginn der Krankheitsprogression eine weitere nicht im Protokoll definierte Krebstherapie (18,3 % Lap+Cap, 14,9 % T-DM1). Auch der Anteil von Patienten, die nach Krankheitsprogression eine nicht im Protokoll spezifizierte Krebstherapie erhielten, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (CSR 08/2012 S.115-116). Der Art der verabreichten Krebstherapien war in beiden Armen vergleichbar (CSR 08/2012 S.116). Eine Sensitivitätsanalyse diesbezüglich wird beim Endpunkt IRC bewertetes PFS dargestellt.

Das offene Studiendesign hat keinen Einfluss auf diesen Endpunkt, da keine Effekte einer fehlenden Verblindung auf das Outcome „Gesamtüberleben“ zu erwarten sind. [125]

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein.

Beim Abgleich mit der Publikation der Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109] Auch sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet.

Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Gesamtüberleben> mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In der EMILIA-Studie (BO21977) erfolgte eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) aus Radiologen und einem Onkologen, die hinsichtlich dieses Endpunktes und der Zugehörigkeit zu den Behandlungsarmen verblindet waren. Alle Befunde wurden durch das IRC beurteilt, das auch die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Die Bewertung einer Krankheitsprogression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Aspekte beobachtet, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der EMILIA-Studie (BO21977) erfolgte eine Bewertung durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC) aus drei Radiologen und einem Onkologen, die hinsichtlich dieses Endpunktes und der Zugehörigkeit zu den Behandlungsarmen verblindet waren. Alle Befunde wurden durch das IRC beurteilt, das auch die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Die Bewertung einer Krankheits-progression erfolgte nach den RECIST-Kriterien.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein. Beim Abgleich mit der Publikation der Studie ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Der unabhängige Review der Daten erfolgte verblindet durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) aus drei Radiologen und einem Onkologen, d.h. ohne Kenntnis der Therapie der einzelnen Studienpatienten. Im Rahmen des radiologischen Reviews beurteilten zwei Radiologen unabhängig voneinander das vorliegende bildgebende Material. Ein dritter Radiologe entschied, wenn sich beide in der Beurteilung nicht einig waren. Nachgeschaltet war ein Review durch einen Onkologen, dem zusätzlich klinische Daten mit Ausnahme von Angaben zu für die Studienmedikamente spezifischen Nebenwirkungen zur Verfügung stehen sollten. Dabei kam es zwar durch einen Fehler im Prozess zu einer möglichen, teilweisen Entblindung des Onkologen, weil diesem zusätzlich zu der Bildgebung auch Toxizitätsdaten der Patienten vorlagen, mittels derer er bezüglich der verabreichten Therapie hätte Rückschlüsse ziehen können. Tatsächlich lag die Übereinstimmung zwischen radiologischem Review und dem Review durch den Onkologen aber bei 94 %. Desweiteren lag die Übereinstimmung zwischen radiologischem und onkologischem Reviewsowohl für PFS als auch Datum bei 87 %. Bestätigt wurde die primäre Analyse des PFS durch zwei Sensitivitätsanalysen, die die verblindete Beurteilung durch die begutachtenden Radiologen bzw. das jeweils frühere Eintreten der Progression nach radiologischer oder onkologischer Einschätzung berücksichtigten (CSR 01/2013 S. 30). Die Übereinstimmung zwischen der Beurteilung eines PFS-Ereignisses durch die unabhängigen Reviewer und derjenigen durch die Prüfärzte lag bei 79,0 % im T-DM1 Arm und 83, 7 % in Kontrollarm. [116] Somit ist dies kein Ereignis, welches das Verzerrungspotential des Endpunktes erhöht. 6 Sensitivitätanalysen (davon 5 präspezifizierte) wurden für den Endpunkt PFS durchgeführt. Dabei ging es um die Untersuchung der Auswirkung einer nicht protokollgemäßen Anti-Krebstherapie, der Unterschiede zwischen IRC und Prüfarzt basierten Tumorbeurteilungen, der Auswirkung fehlender Tumorbewertungen, der Auswirkung von Patienten ohne Verlaufskontrolle sowie der Auswirkung des Studienabbruchs aufgrund von Toxizität. Folglich wurden keine das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte beobachtet. Das Verzerrungspotential für <Ko-primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRC> wird somit als „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Gesamtansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren verblindet, die Bewertung durch das IRC erfolgte auf der Basis klinischer wie auch apparativer Befunde (1. Datenschnitt Januar 2012).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen Aspekte beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet, die Bewertung durch das IRC erfolgte auf der Basis klinischer wie auch apparativer Befunde (1. Datenschnitt Januar 2012). Die Beurteilung einer Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der RECIST-Kriterien. Ausgewertet wurden nur randomisierte Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn - entsprechend der Vorgaben der RECIST-Kriterien.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt Gesamtansprechrate

Für den Endpunkt Gesamtansprechrate ist die ITT-Population kleiner (786 randomisierte Patienten, davon 389 Lap+Cap und 397 T-DM1) als die bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1), weil für die Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung dieser Endpunkt methodisch nicht bestimmt werden kann.

Die Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Da in beiden Behandlungsarmen etwa gleich viele Patienten mit nicht-viszeraler Erkrankung in der Patientengruppe mit messbarer Erkrankung waren (24,4 % Lap+Cap, 27,7 % T-DM1) ergibt sich durch die Reduktion auch kein bedeutsamer Unterschied zwischen diesen Behandlungsarmen.

Zur Überprüfung der Aussage wurde eine Analyse durchgeführt, bei der die Gesamtansprechrate bezogen auf die gesamte ITT-Population (inklusive der Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung) nach Prüfarzt-basierten Tumorbewertungen berechnet wurde. Dieser auf die gesamte ITT-Population bezogene Anteil an Prüfarzt-bewerteten Respondern wurde mit der Gesamtansprechrate verglichen, die nach IRC-Auswertung bezogen auf Patienten mit einer messbaren Erkrankung bei Baseline errechnet worden war, und zeigt ein ähnliches Resultat.

Die zusätzliche Analyse zeigt, dass die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtansprechrate keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential hat. Das ITT-Prinzip wurde daher als adäquat umgesetzt erachtet.

Der Abgleich mit der Publikation der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Auch sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Gesamtansprechrate> mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich hier um einen patientenberichteten Endpunkt, bei einer offenen Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunkts <patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> wird als hoch beurteilt, da die Patienten, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala“

Die Größe der ITT-Population für den vorliegenden Endpunkt war kleiner als bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1) und umfasste insgesamt 844 randomisierte Patientinnen, davon 428 Lap+Cap und 416 T-DM1. Dies entspricht 85,2 % der Patienten in der Studie, 86,3 % der Patienten im Lap+Cap Arm und 84,0 % der Patienten im T-DM1 Behandlungsarm, die den Fragebogen ausgefüllt haben.

Die Rücklaufquote der Diarrhö Bewertungsskala verringerte sich im Zeitverlauf, da Patienten, die versterben oder einen Progress erleiden, die Diarrhö Bewertungsskala gemäß Protokoll nicht mehr ausfüllen. Die patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala wurde von Tag 1 (vor Beginn jedweder Studienprozedur) bis zum *Study Drug Completion Visit* ausgefüllt. Da die mediane Progressionsfreie Zeit im Lap+Cap Arm 6,4 Monate betrug und die Diarrhö Bewertungsskala gemäß Protokoll nach Feststellung eines Progresses nicht mehr erhoben wurde, liegen nach Zyklus 8 nur noch unzureichende Daten für einen Vergleich vor.

Die Auswertung der Diarrhö Bewertungsskala ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) prä-spezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte und der Fragebogen danach nicht mehr erhoben wurde.

Dennoch liegen für den zweiten Datenschnitt im Juli 2012 zusätzliche Daten von Patienten vor, die zwischen erstem und zweitem Datenschnitt die Diarrhö Bewertungsskala weiter ausfüllten. Es werden im Folgenden die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt. Eine Bewertung des Zusatznutzens dieser post-hoc Analyse erfolgt jedoch nur auf dem ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS).

Zum Zeitpunkt des Zyklus 8 Tag 1 im ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (PFS) haben noch 218 Patienten aus dem Lap+Cap Arm und 277 Patienten aus dem T-DM1 Arm den Fragebogen ausgefüllt. Dies entsprach unter Abzug der zu diesem Zeitpunkt gemäß eCRF nicht ausgefüllten DAS-Fragebogen für den Lap+Cap Arm noch 94,7 % (218 von 230) sowie 94,5 % (277 von 293) der im T-DM1 Arm verfügbaren Patienten. [79] Aufgrund der sehr hohen Rücklaufquote von über 94 % gegenüber der Ausgangsmessung kann das ITT Prinzip als adäquat umgesetzt betrachtet werden.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte).

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt nicht auszuschließen, da die Patienten durch die Kenntnis des Medikaments möglicherweise eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden. Bei der Berücksichtigung des Endpunkts Gesamtüberleben (Studie hat eine ko-primären Endpunkt PFS und OS) ist dieser Effekt wenig relevant, da ein von einem Einfluss der Kenntnis der Studientherapie auf das Gesamtüberleben nicht auszugehen ist. Zudem ist aus der Gebrauchsinformation bekannt, dass die Behandlung mit Lapatinib und Capecitabin häufig Diarrhöen auslöst. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <patientenberichtete Diarrhö Bewertungsskala> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt.

Endpunkt: Zeit bis zur Symptomprogression

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich hier um einen patientenberichteten Endpunkt, bei einer offenen Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential des Endpunkts <Zeit bis zur Symptomprogression> wird für beide Datenschnitte als hoch beurteilt, da die Patientinnen, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „Zeit bis zur Symptomprogression“

Die Größe der ITT-Population für den vorliegenden Endpunkt war kleiner als bei anderen Endpunkten (991 randomisierte Patienten, davon 496 Lap+Cap und 495 T-DM1) und betrug 895 Patientinnen, davon 445 Lap+Cap und 450 T-DM1. Dies entspricht 90,3 % der Patienten in der Studie, 89,7 % der Patienten im Lap+Cap Arm und 90,9 % der Patienten im T-DM1 Behandlungsarm.

Hintergrund für diese Verkleinerung der ITT-Population ist, dass der Fragebogen nur für weibliche Patienten vorgesehen war. Außerdem wurden lediglich Patientinnen mit einer Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in diese Analyse eingeschlossen. Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression hat damit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt betrachtet.

Die Auswertung der „Zeit bis zur Symptomprogression“ ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) prä-spezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte.

Der Abgleich mit der Publikation der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. [109]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte). Außerdem wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss fehlender Bewertungen auf die Ergebnisse der Analyse und den Einfluss möglicher Verzerrungen aufgrund einer verspäteten Berichterstattung über die Symptomprogression zu ermitteln.

Wegen fehlender Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt nicht auszuschließen, da die Patientinnen aufgrund der Kenntnis des Medikaments möglicherweise eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Zeit bis zur Symptomprogression> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse können plausible Hypothesen jedoch sowohl für die Überschätzung eines Effektes der Intervention („neues Medikament – per se vermutete bessere Wirkung“) wie auch hinsichtlich einer Unterschätzung („neues Medikament – Unzufriedenheit aufgrund Nicht-Erreichen zu hoher Erwartungen“) formuliert werden.

Endpunkt: Klinisch relevante Verbesserung der Symptome

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich hier um einen patientenberichteten Endpunkt, bei einer offenen Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential des Endpunkts <klinisch relevante Verbesserung der Symptome > als hoch eingestuft, da die Patientinnen, die den Fragebogen ausfüllten, nicht verblindet waren.

Reduzierte ITT bei dem Endpunkt „klinisch relevante Verbesserung der Symptome“

Für den Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome ist die ITT-Population - analog zum Endpunkt Zeit bis zur Symptomprogression - kleiner als bei anderen Endpunkten.

Hintergrund ist auch hier, dass der Fragebogen nur für weibliche Patienten vorgesehen war und lediglich Patientinnen mit eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens einer Beurteilung im Rahmen der Verlaufskontrolle in die Analyse eingeschlossen wurden. Diese Reduktion der ITT-Population ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle randomisierten Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Die Reduktion der ITT-Population für den Endpunkt klinisch relevante Verbesserung der Symptome hat damit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotential. Das ITT-Prinzip wird daher als adäquat umgesetzt betrachtet.

Die Auswertung des Endpunkts „klinisch relevante Verbesserung der Symptome“ ist gemäß Protokoll nur für den ersten final-konfirmatorischen Datenschnitt (Januar 2012) prä-spezifiziert, da zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse des PFS erfolgte.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet (siehe auch die Validierung des Fragebogens im Rahmen der Beschreibung der Patientenrelevanz der Endpunkte).

Wegen der fehlenden Verblindung ist eine Verzerrung bei diesem Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass die Patientinnen mit der Kenntnis des Medikaments eine Erwartungshaltung hinsichtlich der Wirkung verbinden, nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <klinisch relevante Verbesserung der Symptome> wurde deshalb mit „hoch“ beurteilt. Hinsichtlich der Richtung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse können plausible Hypothesen jedoch sowohl für die Überschätzung eines Effektes der Intervention („neues Medikament – per se vermutete bessere Wirkung“) wie auch hinsichtlich einer Unterschätzung („neues Medikament – Enttäuschung aufgrund nicht-Erreichen zu hoher Erwartungen“) formuliert werden.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis> wird ein mögliches Verzerrungspotential wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „*as treated*“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die unerwünschten Ereignisse nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten Ereignis> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die SUE nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt <Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis> wird das Verzerrungspotential wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nur bis zum Ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR Überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Weitere das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht gesehen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt<Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad 3> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die UE ≥ Grad 3 nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. Die Ergebnisse der Publikation stimmen mit dem CSR überein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit unerwünschtem Ereignis ≥ Grad3> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 3> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Im Studienbericht zeigten sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation der Studie wurden zum ersten Datenschnitt die UE Grad 3 nicht gesondert berichtet, sondern nur die UE ≥ Grad 3 allgemein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 3> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 4> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Im Studienbericht zeigten sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation der Studie wurden zum ersten Datenschnitt die UE Grad 4 nicht gesondert berichtet, sondern nur die UE ≥ Grad 3 allgemein. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 4> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit unerwünschtem Ereignis Grad 5

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt<Patienten mit UE Grad 5> wie folgt beurteilt: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die Todesfälle wegen UE nur bis zum Ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. [69;109]

Anmerkung: In der Analyse zum zweiten Datenschnitt im Juli 2012 wurden im Lap+Cap Arm 182 Todesfälle berichtet. Die Datenextraktion dafür fand im August 2012 statt. In der Beschreibung des Patientenflusses werden 183 Todesfälle im Lap+Cap Arm berichtet. Die Daten zum Patientenfluss wurden im September 2012 extrahiert, daher fehlt dieser Todesfall in der Analyse, da er zu spät in die Datenbank eingegangen ist (Der Patienten starb am 27.07. als Folge der Krankheitsprogression).

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit UE Grad 5> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.

Endpunkt: Patienten mit ausgewähltem unerwünschtem Ereignis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine sonstigen Aspekte wurden beobachtet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene werden mögliche Verzerrungsfaktoren für den Endpunkt<Patienten mit ausgewählten UE> wie folgt beurteilt: eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich nur auf Patienten, die *as treated* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Es zeigten sich weder im Studienbericht noch in der Publikation Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Publikation zur Studie konnten die unerwünschten Ereignisse nur bis zum ersten Datenschnitt berichtet werden, da nur dieser zum Publikationszeitpunkt vorlag. [69;109]

Um eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiträume zu berücksichtigen, wurden zusätzlich zur Inzidenz-Betrachtung zwei Sensitivitätsanalysen in Form zeitadjustierter Auswertungen durchgeführt. [79]

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt <Patienten mit ausgewählten UE> wird insgesamt mit „niedrig“ beurteilt.