

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 4 A

Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 27.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	26
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	38
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 Endpunkt "Gesamtüberleben" – RCT.....	47
4.3.1.3.1 Endpunkt „Verträglichkeit“ – RCT.....	55
4.3.1.3.1 Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" – RCT.....	76
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	78

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	90
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	90
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	90
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	91
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	91
4.3.2.1.4	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	91
4.3.2.1.4.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.1.4.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	94
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	95
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	101
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	101
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	101
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	103
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	105
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	106
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	106
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	106
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	107
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	107
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	107
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	108
4.7	Referenzliste.....	109
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		112
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		118
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		119

Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	125
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	126
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	127
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben (overall survival, OS).....	48
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-12: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT Population	52
Tabelle 4-13: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PP Population.....	53
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts „Verträglichkeit“	58
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“(„alle UEs“, „SUEs“, „UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-17: Anzahl der Behandlungszyklen und Dauer der Exposition für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-18: Mediane AAER für den Endpunkt „Verträglichkeit“(„alle UEs“, „SUEs“, „UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („alle UEs“) bezüglich weiterer Einteilungen der UEs für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“) bezüglich der UEs, die in mindestens 1% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UAWs“) bezüglich der UAWs, die in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UAWs“ mit Grad 3 oder 4 oder schwere UAWs) bezüglich der UAWs, die über alle Grade in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („SUAWs“) bezüglich der SUAWs, die in mindestens 1% der Patienten in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	77
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-26: Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS Primäranalyse (ITT).....	79
Tabelle 4-27: Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS – Update-Analyse (ITT).....	81
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Primäranalyse und update Analyse des Gesamtüberlebens für die Subgruppen bezüglich vorangegangener Capecitabinbehandlung (ITT); [24].	86
Tabelle 4-29: Gruppenvergleich des Gesamtüberlebens bezogen auf Art und Resistenz auf vorangegangene Therapien [24].....	87
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	91
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	92
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	93
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	95
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	95
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	105
Tabelle 4-40: Suchstrategie bibliographische Literaturrecherche.....	112

Tabelle 4-41: Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE	113
Tabelle 4-42: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE	114
Tabelle 4-43: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE	116
Tabelle 4-44: Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der Recherche in Studienregistern mit Ausschlussgrund	119
Tabelle 4-45: Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der Recherche in Literaturdatenbanken mit Ausschlussgrund	121
Tabelle 4-46: Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	126
Tabelle 4-47: Studiendesign und -methodik für Studie E7389-G00_305 [17; 20]	129
Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E7389-G00_305 [17; 20].	141
Tabelle 4-49: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	141

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche.....	37
Abbildung 2: Flussdiagramm der Literaturrecherche in Studienregistern	38
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS Primäranalyse (ITT) [17].....	50
Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS Primäranalyse (PP) [17].....	51
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS update-Analyse (ITT) [20] ..	51
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS update-Analyse (PP) [20]	52
Abbildung 7: Flow-chart der Patientinnen in der E7389-G000-305.....	139

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAER	Annualized adverse event rate (annualisierte Ereignisrate)
ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartataminotransferase
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European public assessment report
ER	Östrogenrezeptor
evtl.	eventuell
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FDA	Food and Drug Administration
ff	fortfolgend
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IHC	Immunohistochemistry

Abkürzung	Bedeutung
i.d.R	in der Regel
i.v.	intravenös
insbes.	insbesondere
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
MedDRA	Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities (Standard medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten)
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl
n.s.	Statistisch nicht signifikant
ND	nicht darstellbar
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Disease (Fortschreitende Erkrankung)
PFS	Dauer des progressionsfreien Überlebens (progression free survival)
PR	Partial Response (Teilremission)
PR	Progesteronrezeptor
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors (Response Evaluierungskriterien in soliden Tumoren)
S.	Seite
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUAW	Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (treatment-related serious adverse event)
SUE	schwerwiegendes UE
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)

Abkürzung	Bedeutung
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Wahl des Arztes)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (treatment-related adverse event)
UE	Unerwünschtes Ereignis mit oder nach Beginn der Studienbehandlung (treatment-emergent adverse event)
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
USA	United States of America
VASPI	Visual Analog Scale of Pain
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten klinischen Studien für einen Zusatznutzen von Eribulin als Monochemotherapie in der Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zu anderen patientenindividuell bestimmten Monochemotherapien hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Verträglichkeit) oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bewerten?

Datenquellen

Zur Ermittlung aller Evidenz aus Studien zu Eribulin in der Indikation Brustkrebs wurden bibliographische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter, Suchstrategien und Selektionskriterien durchgeführt. Ebenso wurden Datenbanken von Studienregistern systematisch durchsucht und anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Weitere Daten wurden firmeninternen Datenquellen entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Studienpopulation umfasst Frauen über 18 Jahre, die an lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs leiden. Die Patientinnen erhielten während des Krankheitsverlaufs bereits mehrere Behandlungsregime für die Indikation Brustkrebs, die nicht zur Heilung der Erkrankung führten. Die Patientinnen erlitten trotz dieser vorausgegangenen Therapien eine weitere Progression. Die Intervention, für die ein Zusatznutzen gegenüber anderen Monochemotherapien nachgewiesen werden soll, ist die Monochemotherapie mit Eribulin (Halaven®). Als Vergleichstherapie gelten andere patientenindividuell bestimmte Monochemotherapien, die für diese Patientengruppe indiziert sind. Als Zielgrößen sollen patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Verträglichkeit oder gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) untersucht werden. Die Suchstrategie begrenzte die Suche auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die aus der Literaturrecherche identifizierten randomisierten kontrollierten Studien werden gemäß den ITEMS 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste des CONSORT Statements als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen. Das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind z.B. die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die

verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung, die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden und der Umgang mit Studienaustritten und Protokollverletzern. Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotentials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herausgegebenen Methoden herangezogen. Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials herangezogen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird eine randomisierte kontrollierte, multizentrische Phase III Studie identifiziert.

Die Studie weist die Wirksamkeit von Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber einer Monotherapie, die für die Patientin und deren Krankheitsverlauf, individuell von ihrem behandelnden Arzt empfohlen wurde (Treatment of Physician's Choice, TPC) nach. Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie ist vollständig in TPC abgebildet.

Die Studie zeigt eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit und erbringt den Nachweis eines Zusatznutzens für die in der Fachinformation bestimmte Zielpopulation. Die Ergebnissicherheit der Studie wird aufgrund fehlender Hinweise auf mögliche relevante Verzerrungspotentiale sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene (primärer Endpunkt Gesamtüberleben; overall survival, OS) als hoch bewertet. Die in der Studie angewandte Dosierung entspricht auch der in der Fachinformation indizierten Dosierung. Damit deckt die Studie die Zielpopulation, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, sehr genau ab.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben der Patientinnen. Dieser und die Analysen zur Verträglichkeit werden als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin im Dossier dargestellt. Die Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Eribulin Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit TPC auf. Die Ergebnisse von vorab bestimmten und begründet ausgewählten post hoc Subgruppenanalysen unterstreichen ebenso wie Sensitivitätsanalysen den Nachweis eines Überlebensvorteils unter der Behandlung von Eribulin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben kann eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Eribulin Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Gemäß der prospektiven Primäranalyse (cut-off Datum: 12. Mai 2009), die nach dem Auftreten von 422 Ereignissen (death of any cause), entsprechend 55 % der eingeschlossenen Patientinnen, geplant war, war in der Eribulin-Gruppe das Gesamtüberleben statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (HR 0,81, 95 % KI: 0,66; 0,99, p=0,041) verglichen mit der

Kontrollgruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate). Dieses Ergebnis wurde durch eine von der Zulassungsbehörde geforderten Analyse zu einem späteren Datum (update Analyse: Cut off Datum: 03. März 2010) nach Auftreten von 589 Ereignissen (77 % der eingeschlossenen Patientinnen) bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805, 95 % KI: 0,677; 0,958, $p=0,014$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität sowie der Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten wurde die EMBRACE Studie unverblindet durchgeführt, so dass eine Über- (oder Unterschätzung) der UE Raten in der Eribulin-Gruppe im Vergleich zu den wohlbekannten aktiven Kontrollmedikationen in der heterogenen TPC-Gruppe nicht auszuschließen ist. Daher ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit als hoch einzustufen.

Insgesamt entsprach das Toxizitätsprofil von Eribulin laut EPAR für Eribulin dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster. So wurden bezüglich der UEs keine wichtigen Unterschiede zwischen Eribulin und den in der TPC-Gruppe gesamthaft eingesetzten Medikamenten beobachtet. Eribulin besitzt in der indizierten Behandlungssituation eine angemessene Verträglichkeit mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs stellt die erstmals für eine Monotherapie nachgewiesene, statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Eribulin bei in dieser Behandlungssituation angemessener Verträglichkeit und mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil einen erheblichen Zusatznutzen dar. Aufgrund des Studiendesigns, der Studienqualität und des verwendeten patientenrelevanten primären Endpunkts, dem Gesamtüberleben liegt eine hohe Ergebnissicherheit und damit ein Beleg des erheblichen Zusatznutzens vor.

Für den sekundären Endpunkt Verträglichkeit ist kein Zusatznutzen belegbar. Dafür liegt aufgrund des hohen Verzerrungspotentials lediglich ein Hinweis vor. Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin kann für die Verträglichkeit von Eribulin nicht noch zusätzlich untermauert werden, wird davon aber auch nicht eingeschränkt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist kein Zusatznutzen belegbar. Die Wahrscheinlichkeit kann nicht bewertet werden, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie nicht untersucht wurde und daher keine Daten vorliegen. Der erhebliche Zusatznutzen von Eribulin kann daher durch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht noch zusätzlich untermauert werden.

Das Ergebnis der in Modul 3 dargestellten orientierenden Literaturrecherche zeigt, dass die EMBRACE-Studie der einzige RCT ist, der eine Monochemotherapie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat. Somit ist Eribulin der einzige Wirkstoff mit belegtem erheblichen Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel für die Patienten nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie.

4.2 Methodik

Abschnitt 4. 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

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.

Wie ist die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten klinischen Studien für einen Zusatznutzen von Eribulin als Monochemotherapie in der Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs im Vergleich zu anderen patientenindividuell bestimmten Monochemotherapien hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Verträglichkeit) oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bewerten?

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.

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.

Studienpopulation

Die Studienpopulation soll Frauen über 18 Jahre einschließen, bei denen ein lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs diagnostiziert wurde und die trotz vorangegangener Therapien eine weitere Progression zeigen.

Intervention

Die Intervention ist Eribulin (Halaven®), ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik, der zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine gehört.

Vergleichsintervention

Als Vergleichstherapie werden Placebo und alle in Deutschland zugelassenen Monotherapie, die zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert sind und von klinischen Leitlinien zur Behandlung genannt werden, berücksichtigt.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer werden keine Einschränkungen gemacht, da die Studiendauer ein Teil der Zielgröße, dem Gesamtüberleben, darstellt.

Zielgröße

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA im 2. Kapitel §§ 11, 13 und im 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 mit Morbidität, Mortalität und Lebensqualität definiert sind. Für das vorliegende Dossier werden deshalb die Endpunkte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), die Verträglichkeit oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) der definierten Intervention als Endpunkte definiert, die einen Zusatznutzen von Eribulin in der Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nachweisen können.

Studientypen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Eribulin kann mittels prospektiver, randomisierter kontrollierter klinischer Studien (RCT) am besten bewertet werden. Die Suchstrategie begrenzt deshalb die Suche auf RCTs. In der Selektion gilt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

Nach Metaanalysen oder systematischen Reviews wird nicht explizit recherchiert, da nicht zu erwarten ist, dass diese in der frühen Phase der Markteinführung (Erstzulassung: FDA 15.11.2010 in USA) von Eribulin vorliegen.

Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information und tierexperimentelle Studien bleiben unberücksichtigt.

Sprachen

Bezüglich der Sprache werden keine Einschränkungen gemacht.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation (<u>alle</u> Kriterien müssen erfüllt sein)	
Frauen über 18 Jahre	
Diagnose eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.	
Mindestens zwei vorausgegangene Chemotherapien im Verlauf der Erkrankung, die eine Progression der Erkrankung nicht verhindern konnten.	
Technologie	
Monochemotherapie mit Eribulin (Halaven®)	
Vergleichstechnologien (<u>mindestens eins</u> der Kriterien muss erfüllt sein)	
Placebo	
Alle für diese Patientengruppe in Frage kommenden Monochemotherapien, die in Deutschland zugelassen sind und die für die definierte Patientengruppe indiziert sind.	
Studiendauer	
Keine Einschränkungen	
Zielgrößen (<u>mindestens eins</u> der Kriterien muss erfüllt sein)	
Gesamtüberleben	

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Nebenwirkungen	
Studientypen	
Randomisierte klinische Studien	Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information
Veröffentlichte Studien	Publikationen nur als Zusammenfassung
Sprachen	
Keine Beschränkungen	

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-A](#) zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suchoberfläche OVID verwendet, die Recherche in der Cochrane Library erfolgte auf der Internetpräsenz der Cochrane Collaboration. In [Anhang 4-A Tabelle 4-40](#) ist die Suchstrategie mit den in der Recherche verwendeten Schlagwörtern, eingeteilt nach Indikation, Erkrankung, Studienpopulation, Endpunkten und Studiendesign dargestellt. Die Suche wurde so sensitiv wie möglich gehalten, da aufgrund der frühen Phase der Markteinführung nicht viele Treffer zu erwarten sind. Deswegen wurden keinerlei Einschränkungen in der Recherche bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mittels validierten Suchfiltern (siehe [Tabelle 4-42](#) und [Tabelle 4-43](#)) auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt, um das Verzerrungspotential auf Studienebene zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin soweit wie möglich einzuschränken. In der Suchoberfläche OVID wurde eine reine Stichwortsuche durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in [Anhang 4-B](#) zu dokumentieren.

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

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org und in der International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal). Die Schlagwörter wurden auf „breast cancer“ und “Eribulin” beschränkt, um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten. Die Suchstrategie ist im [Anhang 4-B](#) ersichtlich. Die Suche in den Studienregistern ist mittels Screenshots dokumentiert [\[1\]](#).

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 Rechschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurden in eine Endnote-Datei importiert und abgespeichert [\[2\]](#). Doppelte Publikationen wurden gelöscht. Die verbliebenen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien überprüft. Falls die Zusammenfassung einen Hinweis auf Übereinstimmung lieferte, wurden die Studien im Volltext bewertet.

Die Ergebnisse der Recherche in den Studienregistern wurden auf doppelte Treffer untersucht. Doppelte Studien wurden gekennzeichnet und entfernt. Da die meisten der verbleibenden Studien in dem Studienregister clinicaltrials.gov zu finden sind, wurden die Studien mit dem Identifier dieses Studienregisters bezeichnet. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie in einer Tabelle ([Tabelle 4-44](#)) angeführt. Unter dem Identifier von clinicaltrials.gov wurde die jeweilige website der Studien im Studienregisters am Tag der Suche als PDF Format abgespeichert [\[3\]](#) und in eine Endnotedatei [\[4\]](#) aufgenommen.

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-G](#)):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung von Verzerrungspotenzialen werden Angaben der identifizierten Studien gemäß den Kriterien in [Tabelle 4-47](#) im [Anhang 4-G](#) extrahiert. Zur Extraktion werden primär die Studienberichte der Studien herangezogen. Ergänzend werden weitere Dokumente (bspw. EPAR Berichte) gesichtet.

Bei der Beurteilung der Methodik der Studien werden die für das Studiendesign gültigen Kriterien herangezogen, um mögliche Verzerrungspotentiale der Studien, die die Aussagekraft der Studienergebnisse einschränken könnten, abzuschätzen.

Die in der Recherche resultierenden Studien sollen randomisierte, kontrollierte Studien sein. Um Verzerrungen auf Studienebene hinsichtlich der Selektion der Studienpopulation auszuschließen, müssen in der Studie adäquate Methoden zur Erzeugung der Randomisierungssequenz angewandt und sichergestellt worden sein, so dass die Sequenz den Behandlern verborgen blieb.

Um Verzerrungspotentiale auf der Endpunktebene zu bewerten, wird der Umgang von Drop-outs in den statistischen Analysen bewertet. Eine Analyse der Daten der intention-to-treat Population wird dabei als Methode mit einem geringen Verzerrungspotential betrachtet. Für ein RCT mit hoher Evidenz ist in der Regel eine Verblindung sowohl der Patienten als auch der Behandler Voraussetzung. Weiterhin sollte nicht nur die Methodik der Studie, sondern auch die Art und Weise der Darstellung der Ergebnisse kritisch betrachtet werden. Alle im Studienprotokoll festgelegten Zielgrößen müssen vollständig berichtet sein.

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-Statements³ 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.

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien werden gemäß den ITEMS 1 bis 14 des CONSORT Statements beurteilt. Dabei werden sowohl die Checkliste [5] als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS [6] zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studien herangezogen. Das Ziel der Studien, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein (ITEM 3-6). Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8-12). Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotentials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden [7] herangezogen.

Die Darstellung der Ergebnisse wird zunächst beurteilt nach den Angaben zu der Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen zu untersuchenden Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika und der grafischen Darstellung des Patientenflusses. Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel müssen klar und transparent beschrieben sein (ITEM 13 -16). Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein. Zur Beurteilung der

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.

Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen empfehlenswert. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, sollten sie dahingehend überprüft werden, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Ergebnisse der Subgruppenanalysen müssen vorsichtig interpretiert werden, da sie meist nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt sind (ITEM 17 – 18, IQWiG 2011) [6, 7]. Als weiteres wichtiges Ergebnis sollten alle relevanten Nebenwirkungen (unerwünschten Ereignisse) dargestellt sein (ITEM 18). Abschließend wird beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden. Daraus wird das Verzerrungspotential für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. In einem kürzlich veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben [8]. Progressionsfreies Überleben, objektives Tumorsprechen und Dauer des Tumorsprechens werden in dem Rapid Report als Surrogatendpunkte gewertet, die –sofern sie als Surrogatendpunkt nicht validiert sind - lediglich eine Assoziation zu dem patientenrelevanten Endpunkt darlegen können. Die hier zu bewertende Studie berücksichtigt als primären Endpunkt das Gesamtüberleben. Ein weiterer als patientenrelevant zu erachtender Endpunkt, zu dem in der Studie Ergebnisse dargestellt sind, ist die Verträglichkeit des Medikamentes.

Demographische Kriterien der Patientinnen wurden als Patientencharakteristika angeführt, da sie widerspiegeln, ob die untersuchten Patientinnen repräsentativ für die generelle Population von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sind. Dazu zählen das Alter der Patientinnen und die ethnische Herkunft. Letzteres Charakteristikum unterteilte die Patientinnen nach Hautfarbe und nach ethnischer Zugehörigkeit zur asiatischen Bevölkerung oder den Pazifik-Insulanern. Außerdem wurden die Patientinnen einer von drei geographischen Regionen (Region 1 = Nordamerika, Westeuropa, Australien; Region 2 = Osteuropa; Region 3 = Lateinamerika, Südafrika) zugeordnet und dementsprechend bei der Randomisierung stratifiziert.

Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurden die Tumorlokalisationen, die Anzahl der von Metastasen involvierten Organe und die Anzahl der bisherigen Therapiestrategien inklusiv der bereits erhaltenen Operationen und Strahlentherapien dargestellt. In wie weit die Patientinnen zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind, wurde mittels des Skalierungswertes des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) erhoben [9]. Die Skalierung reicht von 0 (Normale Leistungsfähigkeit) bis 5 (Tod). Weiterhin wurde berichtet, welcher Anteil der Patientinnen refraktär auf eines von drei bereits erhaltenen Medikamenten (Taxan, Anthrazyklin und Capecitabin) reagierte.

Ein Charakteristikum der Patientinnen, das in der Studie dokumentiert wurde, ist der HER2-Status (human epidermal growth factor receptor 2). Falls eine Überexpression der Rezeptoren festgestellt wurde, wurde die Patientin als HER2 positiv eingestuft. Es gibt Hinweise darauf, dass Patientinnen, die als HER2 negativ eingestuft werden, ein besseres Ansprechen auf Chemo- und hormonelle Therapien zeigen [10]. Zudem wurde der prognostisch relevante Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus mitbestimmt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ 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.

⁴DerSimonian 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 anhand des Odds Ratio 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine Studie für die Bewertung vorliegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

⁵Deeks 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.

⁶Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Da nur eine Studie für die Bewertung herangezogen werden kann, können Sensitivitätsanalysen nur die Ergebnisse dieser Studie auf Robustheit überprüfen. Laut Studienprotokoll der Studie wurde die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben – sowohl für das ursprünglich geplante Analysedatum, als auch für die update Analyse - einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Dazu wurden in dem Cox Modell die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und der Hormonrezeptorstatus als Kovariaten eingesetzt. Ebenfalls ist die Auswertung der per Protokoll Populationals Sensitivitätsanalyse zu werten. Die per Protokoll Population umfasst alle Patienten, die die Haupteinschlusskriterien erfüllen (Diagnose eines mit lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs und vorherige Behandlung mit mindestens 2 und höchstens 5 chemotherapeutischen Regimen). Zudem dürfen sie keine schwerwiegenden Protokollverletzungen haben, beispielsweise, wenn die Patientinnen eine andere Medikation, als die bei der Randomisierung vorgesehene erhalten haben.

Weitere in der Studie durchgeführte Sensitivitätsanalysen betreffen sekundäre Endpunkte wie die Dauer der Tumorantwort oder vollständige und teilweise Antwort. Da diese Endpunkte jedoch nicht in die Ergebnisdarstellung einfließen, werden auch die Sensitivitätsanalysen dazu hier nicht weiter aufgeführt.

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

In der zu bewertenden Studie wurde bereits bei der Randomisierung eine Stratifizierung der Studienpopulation nach Region der Studienzentren, nach HER2 Status und nach einer Vorbehandlung mit Capecitabin durchgeführt. Entsprechend den Stratifizierungsfaktoren wurden getrennte Analysen durchgeführt und als Ergebnisse dargestellt.

Weitere a priori explorative Subgruppenanalysen wurden bezüglich folgender Daten durchgeführt:

Demographische Charakteristika: Altersgruppen und Rasse

Rezeptorexpression: Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR), der Hormonrezeptorstatus (ER und PR), triple negativ Status (fehlende/geringe ER-, PR-, HER2-Expression)

Krankheitsschwere: ECOG Status, Viszeral- oder nicht viszeral und Anzahl der involvierten Organe

Vorangegangene Chemotherapie: Anzahl der vorangegangenen Therapien allgemein, Anzahl der vorangegangenen Therapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs, Anzahl der Patientinnen, die während einer Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin Inhibitoren eine Progression erfahren haben.

Post hoc Analysen fanden auf Anfrage der Zulassungsbehörden zu Capecitabin vorbehandelten vs. Capecitabin naiven Patientinnen sowie zu Taxan refraktären und nicht Taxan refraktären Patientinnen statt.

Alle Subgruppenanalysen finden mittels Coxregressions Analysen statt. Die Ergebnisse sind mittels Hazard Ratio und den zugehörigen Konfidenzintervallen dargestellt.

Es sei bemerkt, dass das Studiendesign nicht darauf ausgerichtet ist, Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen in der Analyse der Subgruppenmerkmale nachzuweisen. Darüberhinaus ist die Anzahl der Patientinnen in den Subgruppen sehr schwankend, so dass

die Ergebnisse der Regressionsanalysen Zusammenhänge nur ungenügend valide darstellen können.

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 möglich⁷. 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 ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷Glenny 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.

⁸Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhémair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹²Song 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.

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

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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)
- Nichtrandomisierte 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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
E7389 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer Studiennummer (305)	ja	abgeschlossen	Gemäß dem Zielkriterium „Gesamtüberleben“ erfolgt die Primäranalyse wenn eine vorab definierte Anzahl der Patientinnen verstorben ist.	Eribulin, TPC
A Study Comparing Eribulin Mesylate and Ixabepilone in Causing or Exacerbating Neuropathy in Patients With Advanced Breast Cancer Studiennummer (209)	Nein	laufend	Wenn die Patientin den letzten Behandlungszyklus beendet hat oder wenn alle Patientinnen die Behandlung beendet haben.	Eribulin Ixabepilon
E7389 Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes Studiennummer (301)	Nein	laufend	Gemäß dem Zielkriterium „Gesamtüberleben“ erfolgt die Primäranalyse wenn eine vorab definierte Anzahl der Patientinnen verstorben ist.	Eribulin Capecitabin

TPC: Treatment of Physician's choice

Geben Sie an, welchen Stand die Information in [Tabelle 4-1](#) hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-1: 31.08.2011 [\[36\]](#)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in [Tabelle 4-1](#) genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
A Study Comparing Eribulin Mesylate and Ixabepilone in Causing or Exacerbating Neuropathy in Patients With Advanced Breast Cancer (Studiennummer 209)	Noch nicht abgeschlossen
E7389 Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes (Studiennummer 301)	Noch nicht abgeschlossen

Da die klinische Wirksamkeit von Eribulin im Zulassungsverfahren auch mittels zweier Phase II Studien unterstützt wurde, werden diese unter Punkt „4.3.2.3 Weitere Untersuchungen“ kurz hinsichtlich ihrer Methodik, ihrer Studienpopulation, ihrer Endpunkte und ihrer Ergebnisse beschrieben. Die ausführlichen Studienberichte und -protokolle sowie die Publikationen der beiden Studien [11, 12] werden in das Modul 5 eingefügt. **Zur Nutzenbewertung können die beiden Studien allerdings aufgrund der methodischen Vorgaben in Modul 4 wegen ihres einarmigen Designs nicht herangezogen werden. Aus diesem Grund werden für die Zusammenfassung der Studien die Vorgaben des Punktes 4.3.2.3 außer Acht gelassen.**

Es sei aber darauf verwiesen, dass es bei der Bewertung der Wirksamkeit von Krebsmedikamenten üblich ist, auch Studienergebnisse von einarmigen Studien heranzuziehen, wie in der „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ der European Medicines Agency (EMA) beschrieben ist [13].

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in [Anhang 4-D](#) und [Anhang 4-E](#) dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

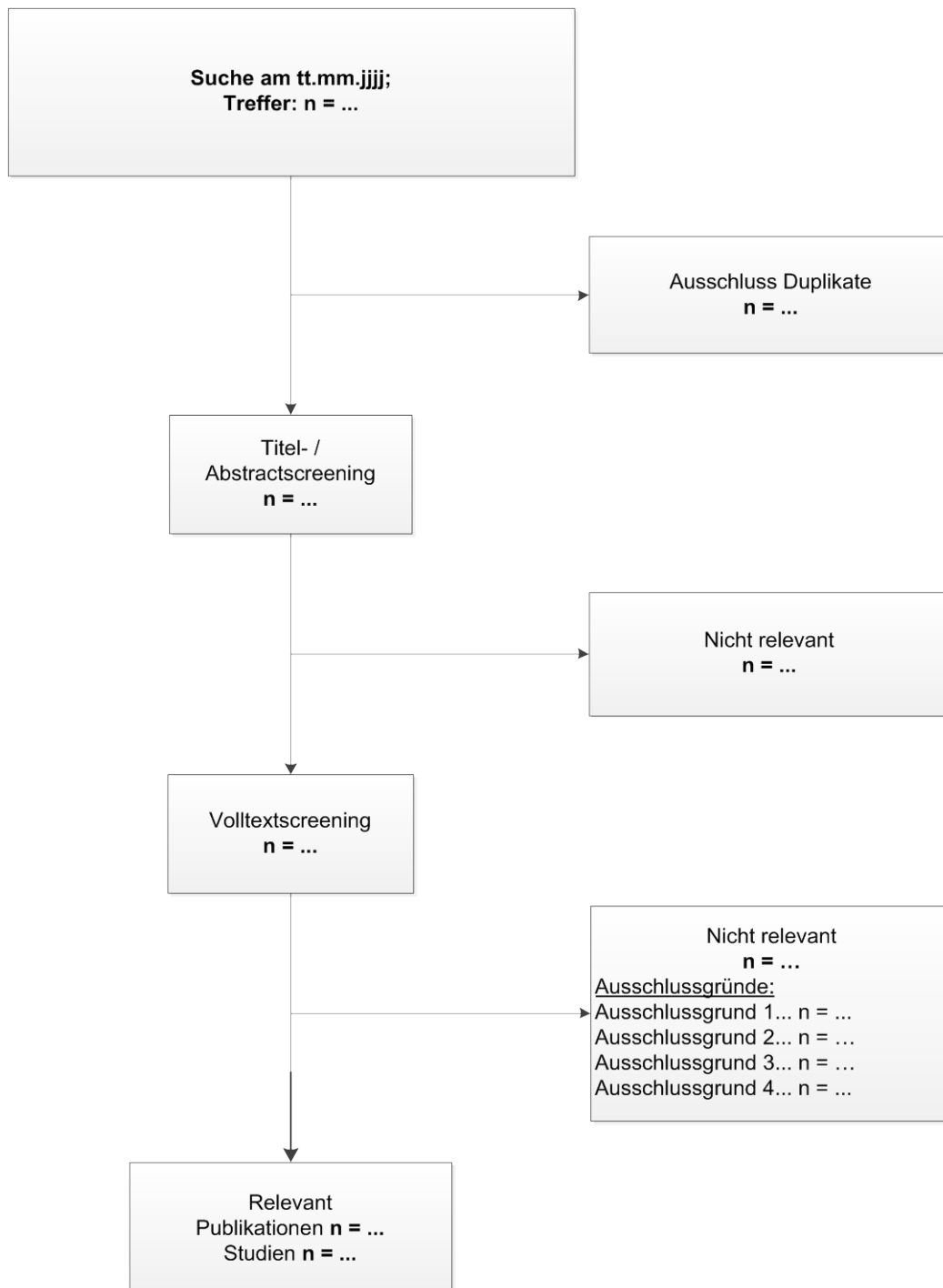
Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in [Anhang 4-C](#).

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

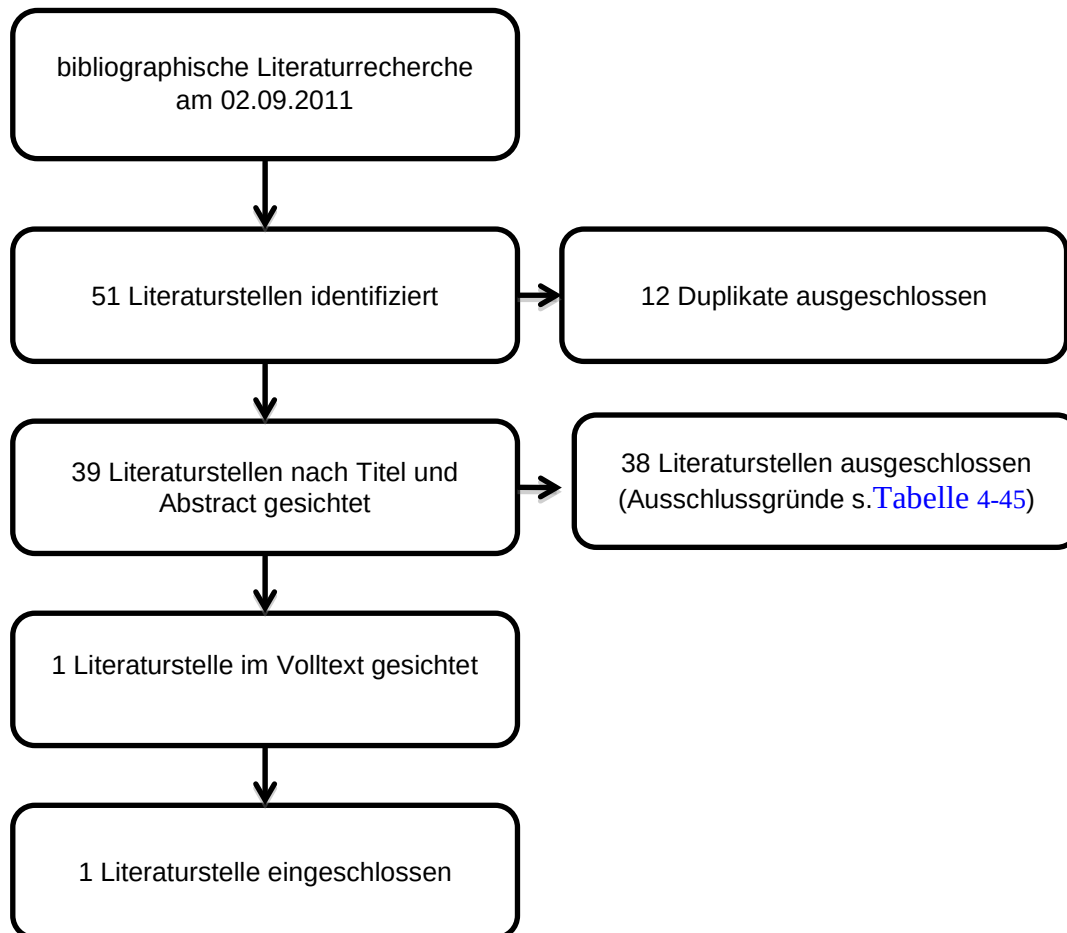
Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



In der bibliographischen Recherche wurden insgesamt 51 Studien identifiziert (Cochrane Library: 2; EMBASE: 39 und MEDLINE 10). Nach Durchsicht auf doppelt vorliegende Treffer verbleiben in der Endnote Datei [2] 39 Literaturstellen. Die Erstselektion dieser Studien anhand der Titeln und der Zusammenfassungen erbrachte bei beiden Reviewern bei 38 der Studien Hinweise auf eine Nicht-Übereinstimmung. Auch wenn üblicherweise bei einer Erstselektion keine Ein- und Ausschlusskriterien angegeben werden, wurde dies hier

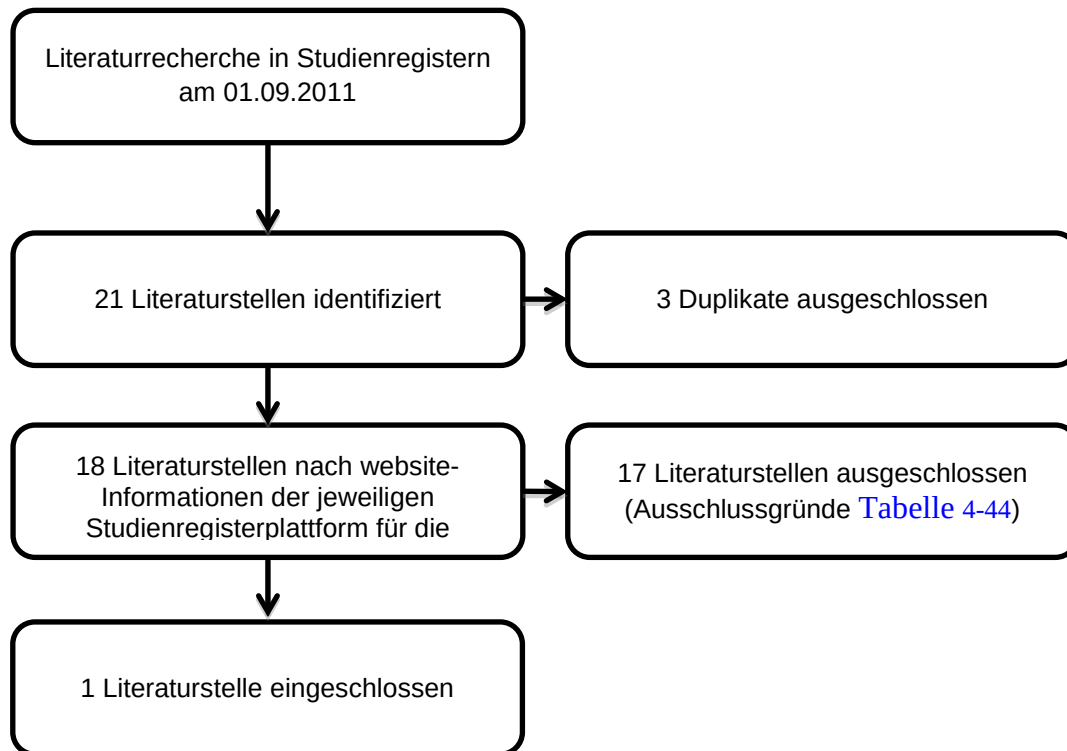
dokumentiert ([Tabelle 4-45](#)), da es sich um relativ wenige Studien handelt. Nur eine Studie im Volltext kann bewertet werden [\[14\]](#). Diese Studie kann auch nach Beurteilung auf Übereinstimmung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Volltext in die Bewertung zum Zusatznutzen im vorliegenden Dossier verwendet werden [\[4\]](#). In [Abbildung 1](#) ist das Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche dargestellt.

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche



In der Recherche in den Studienregistern konnten insgesamt 21 Studien identifiziert werden (clinicaltrials.gov: 17; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): 4; clinicalstudyresults.org: 0). Nach Ausschluss von drei doppelten Studien verbleiben 18 Studien zur Bewertung [\[2\]](#). Die Selektion anhand der Studieneinträge auf den Internetseiten der Register ergab, dass eine Studie den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entspricht und darüberhinaus identisch mit der aus der bibliographischen Literaturrecherche erhaltenen Literaturstelle ist. Die übrigen 17 Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in [Tabelle 4-44](#) im [Anhang 4-A](#) angeführt. In [Abbildung 2](#) ist das Flussdiagramm der Literaturrecherche in den Studienregistern dargestellt.

Abbildung 2: Flussdiagramm der Literaturrecherche in Studienregistern



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 4-1](#)) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
E7389 Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer	ICTRP Search Portal [15] Clinicaltrials.gov [16]	Ja [36]	Ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
E7389- G000- 305 [17]	ja	ja	nein	Ja [17]	Ja [15, 16]	Ja [18]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt 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-F](#) zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	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
E7389-G000-305 [17]	RCT, open-label parallel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die nicht erfolgreich mit Taxanen und Anthrazyklinen vorbehandelt sind	Eribulin (n= 508) TPC (n= 254)	Gemäß dem Zielkriterium „OS“ erfolgt die Primäranalyse wenn eine vorab definierte Anzahl der Patientinnen verstorben ist.	135 Zentren in 19 Ländern 10/2006 – 05/2009* bzw. 03/2010**	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Darüber hinaus wurde die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie geprüft, sowie weitere sekundäre Endpunkte

TPC: Treatment of Physician's Choice; OS: Gesamtüberleben (overall survival); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; *ursprünglicher Daten-Cut-off;

**Aktualisierung der OS Analyse

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
E7389-G000-305 [17]	1.4 mg Eribulinmesylat (entspricht 1.23 mg Eribulin)/m ² Körper- fläche intravenös innerhalb von 2-5 Minuten an Tag 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	patientenindividuell bestimmte Chemotherapie als Monotherapie*), hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie, verabreicht entsprechend der lokalen Praxis	--

*) Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit den gewählten Monotherapien: 61 (25%) Vinorelbin, 46 (19%) Gemcitabin, 44 (18%) Capecitabin, 38 (15%) Taxanen, 24 (10%) Anthrazykline, 25 (10%) Andere Chemotherapien, 9 (4%) Hormontherapie

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E7389-G000-305 [17]: Patientencharakteristika			
Charakteristika	Eribulin (N=508)	TPC (N=254)	Gesamt (N=762)
Demographische Charakteristika der Patientinnen: (ITT Population)			
Median des Alters in Jahren (Spannweite)	55,0 (28–85)	56,0 (27–81)	55,0 (27–85)
Ethnie, N (%)			
Kauasisch	470 (93%)	233 (92%)	703 (92%)
Schwarz	20 (4%)	14 (6%)	34 (4%)
Asiate/Pazifik-Insulaner	3 (1%)	2 (1%)	5 (1%)
Andere	15 (3%)	5 (2%)	20 (3%)
Geografische Region, N (%)			
Nordamerika, Westeuropa, Australien	325 (64%)	163 (64%)	488 (64%)
Osteuropa	129 (25%)	64 (25%)	193 (25%)
Lateinamerika, Südafrika	54 (11%)	27 (11%)	81 (11%)
ECOG Leistungsstatus, N (%)			
0	217 (43%)	103 (41%)	320 (42%)
1	244 (48%)	126 (50%)	370 (49%)
2	39 (8%)	22 (9%)	61 (8%)
HER2 Status, (FISH und IHC Tests) ¹⁾			
+	83 (16%)	40 (16%)	123 (16%)
–	373 (73%)	192 (76%)	565 (74%)
Unbekannt	4 (1%)	0	4 (1%)
Nicht erhoben	48 (9%)	22 (9%)	70 (9%)
ER und PR Status ¹⁾			
ER und/oder PR +	327 (64%)	162 (64%)	489 (64%)
ER und PR –	124 (24%)	63 (25%)	187 (25%)
Unbekannt	57 (11%)	29 (11%)	86 (11%)

E7389-G000-305 [17]: Patientencharakteristika			
Charakteristika	Eribulin (N=508)	TPC (N=254)	Gesamt (N=762)
Triple negativ (ER/PR/HER2-negativ) ¹⁾ , N (%)	93 (18%)	51 (20%)	144 (19%)
Tumorlokalisationen in > 10% Patienten, (%)			
Knochen	306 (60%)	158 (62%)	464 (61%)
Leber	296 (58%)	159 (63%)	455 (60%)
Lymphknoten	220 (43%)	118 (46%)	338 (44%)
Lunge	197 (39%)	95 (37%)	292 (38%)
Anzahl von betroffenen Organen, N (%)			
1	85 (17%)	35 (14%)	120 (16%)
2	172 (34%)	82 (32%)	254 (33%)
3	145 (29%)	77 (30%)	222 (29%)
≥ 4	104 (20%)	60 (24%)	164 (22%)
Anzahl vorangegangener Chemotherapien ²⁾ ; N (%)			
1	1 (<1%)	0	1 (<1%)
2	65 (13%)	31 (12%)	96 (13%)
3	176 (35%)	83 (33%)	259 (34%)
4	166 (33%)	79 (31%)	245 (32%)
5	85 (17%)	51 (20%)	136 (18%)
≥ 6	13 (3%)	9 (4%)	22 (3%)
Median	4 (1-7)	4 (2-7)	4 (1-7)
Anzahl der Patientinnen, die vor der Studie schon ein Medikament aus folgenden bekamen ³⁾ : N (%)			
Taxane	503 (99%)	251 (99%)	754 (99%)
Anthrazykline	502 (99%)	250 (98%)	752 (99%)
Capecitabin	370 (73%)	189 (74%)	559 (73%)
Anzahl der Patientinnen, die nicht auf die Behandlung ansprachen ⁴⁾ : N (%)			
Taxan	410 (81%)	204 (80%)	614 (81%)
Anthrazyklin	284 (56%)	156 (61%)	440 (58%)
Capecitabin	342 (67%)	174 (69%)	516 (68%)
Vorangegangene Operation	436 (86%)	216 (85%)	652 (86%)
Vorangegangene Strahlentherapie	420 (83%)	195 (77%)	615 (81%)
Vorangegangene Hormontherapien	430 (85%)	210 (83%)	640 (84%)
Anzahl vorangegangener Hormontherapien			
1	220 (43%)	96 (38%)	316 (41%)
2	109 (21%)	65 (26%)	174 (23%)
3	60 (12%)	23 (9%)	83 (11%)
≥ 4	41 (8%)	26 (10%)	67 (9%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluorescence in situ hybridization;
HER2: Wachstumsfaktorrezeptor 2; IHC: Immunohistochemistry ITT: intention-to-treat; PgR: Progesteron Rezeptor; TPC:
Treatment of Physician's Choice;

¹⁾prozentualer Anteil bezüglich ER, PgR, HER2 und dreifach negativem Status (Triple negativ) wurde mittels der Gesamtzahl
der untersuchten Patientinnen berechnet;

²⁾Patientinnen, die nur eine oder mehr als 6 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, wurden von der per-Protokoll
Population ausgeschlossen;

³⁾ Patientinnen, die kein Taxan oder Anthrazyklin während vorangegangener Chemotherapie erhalten haben (außer es war
kontraindiziert), wurden von der per-Protokoll Population ausgeschlossen; 3 der 8 Patientinnen, die kein Taxan erhalten
haben, wiesen eine Kontraindikation auf; 5 der 10 Patientinnen, die kein Anthrazyklin erhalten haben, wiesen eine
Kontraindikation auf;

⁴⁾Nicht Ansprechen auf eine Behandlung wurde definiert als progredierend innerhalb von 6 Monaten ab dem Zeitpunkt des
Therapiebeginns.

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

Für die Nutzenbewertung wird eine Studie herangezogen [17].

Die EMBRACE Studie ist eine randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische, klinische Phase III-Studie. Das Akronym der Studie ist EMBRACE: Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389. Untersucht wurden Frauen, die an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt waren, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Eribulin oder auf die Behandlung, die der behandelnde Arzt vorschlug, randomisiert. Die Wahl des Arztes konnte jede Chemotherapie, gegeben als Monotherapie, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie verabreicht entsprechend der lokalen Praxis, sein. Die Intervention in der Kontrollgruppe soll die Versorgungspraxis in der Therapie von Patientinnen mit einem derartigen fortgeschrittenen Stadium der Brustkrebserkrankung widerspiegeln. Die Wahl der Therapie kann nur individuell vom behandelnden Arzt gemeinsam mit der Patientin getroffen werden, da sie von verschiedenen individuellen Faktoren abhängt. Zu diesen Faktoren zählen die vorhergegangenen Behandlungen und das Ansprechen der Patientin auf diese, die Verträglichkeit der Medikamente, die Präferenzen und die Lebensqualität der Patientin sowie die Verfügbarkeit von Arzneimitteln. Die Anzahl und Verteilung der gewählten Monotherapien unter den Patientinnen ist folgende:

Insgesamt wurden 762 Patientinnen zur Randomisierung in die Studie eingeschlossen. 508 wurden der Behandlungsgruppe zugeteilt und 254 der Kontrollgruppe. Vor Behandlungsbeginn wurden zwölf Patienten ausgeschlossen, so dass 503 Patientinnen die Behandlung mit Eribulin und 247 Patientinnen die Behandlung nach Wahl des Arztes erhielten (safety-Population). Die per-Protokoll Population umfasste 459 bzw. 216 Patientinnen, die wenigstens die hauptsächlichen Einschlusskriterien erfüllten und die keine schwerwiegende Protokollverletzung während der Studie aufwiesen.

Untersucht wurde als primäres Zielkriterium das Gesamtüberleben, als sekundäre Zielgrößen das progressionsfreie Überleben, objektive Tumoransprechen und die Dauer des Tumoransprechens. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wird in der Studie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht, indem unerwünschte Ereignisse dokumentiert und analysiert wurden.

Die Studiendauer richtete sich nicht nach einer definierten Zeitspanne, sondern nach dem Zeitpunkt, an dem ein vorab definierter Anteil der Studienpopulation verstorben war.

Für die Studie liegt eine adäquate Fallzahlplanung, die für Überlebenszeitstudien charakteristisch ist, vor (siehe [Tabelle 4-47](#), [Anhang 4-F](#)). Die Randomisierung erfolgte

mittels einer computergenerierten Liste, die pro vorher definiertem Stratum erstellt wurde. Die Patientinnen wurden nach Region (3 Ausprägungen) nach HER2-Status (2 Ausprägungen) und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin (2 Ausprägungen) stratifiziert und danach mittels Blockrandomisierung (Blockgröße 3) im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Eribulin oder TPC randomisiert. Die Behandlungszuteilung erfolgte verdeckt mittels eines interaktiven voice response Systems. Die Therapie war für den behandelnden Arzt und die Patientin während der Studie bekannt. Die Auswertung der Daten erfolgte verdeckt und nach einem vorab festgelegten Analyseplan. Die Methoden der statistischen Analysen wurden gemäß den vorliegenden Daten und der zu bestimmenden Zielgröße (Überlebenszeit) adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße (Gesamtüberleben) fand mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio statt. Zu dieser Analyse wurde die intention-to-treat Population (alle Patientinnen, die randomisiert wurden) herangezogen. Die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen wurden mittels der „safety-Population“ analysiert; hierzu wurden die Daten der Patientinnen herangezogen, die auch tatsächlich die Interventionsbehandlung oder Kontrollbehandlung erhalten haben. Sowohl die primäre Zielgröße, als auch sekundäre Zielgrößen wurden mittels Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden für alle Stratifikationsfaktoren, die für die Randomisierung herangezogen wurden (Region, HER2-Status und vorangegangene Capecitabinbehandlung) durchgeführt.

In der Kontrollgruppe erhielten die Patientinnen zu 97 % eine Monochemotherapie (25 % Vinorelbin, 19 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 15 % Taxan, 10 % Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien (einschließlich 5-Fluorouracil)) und zu 4 % Hormontherapien. Somit ist die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig durch die Kontrollgruppe abgebildet.

Die beiden Gruppen waren vergleichbar bezüglich der Patientencharakteristika, der vorangegangenen Chemotherapie-Schemata, der Krankheitsschwere, der Tumorcharakteristika (z. B. HER2-Status, Hormonrezeptorstatus (Oestrogenrezeptor und Progesteronrezeptor) und Tumorlokalisationen.

Das mediane Alter aller Patientinnen war 55 Jahre und die meisten der Patientinnen waren postmenopausal. Die meisten der Patientinnen haben mehrere vorangegangene Chemotherapien erhalten, wovon 99 % ein Taxan, 98,7 % ein Anthrazyklin und 73,4 % Capecitabin erhalten hatten. 80,7 % der Patientinnen waren bereits strahlentherapiert worden.

Die mediane Dauer der Behandlung mit Eribulin betrug 3,9 Monate (Spannweite: (0,7 – 16,3). 295 (59 %) von 503 Patientinnen erhielten fünf oder mehr Zyklen mit Eribulin (Spannweite 1 – 23). Die mediane Dauer der Monochemotherapien in der Kontrollgruppe betrug 2,1 Monate (Spannweite: (0,03 – 21,2) und einen Monat (Spannweite: (0,8 – 6,2) mit Hormontherapie. Die Behandlungsdauer war vom Zeitpunkt abhängig, an dem eine erneute Progression eintrat.

Die Primäranalyse wurde mit den Daten der intention-to-treat Population durchgeführt; d. h. alle Daten der randomisierten Patientinnen wurden in die Auswertungen einbezogen. Die Primäranalyse wurde nach dem Auftreten von 422 Ereignissen (death from any cause) durchgeführt (cut-off Datum: 12. Mai 2009). Da von der europäischen Zulassungsbehörde eine Analyse zu einem späteren Zeitpunkt angefordert wurde, fand eine weitere update Analyse nach 589 Ereignissen statt (cut-off Datum: 03. März 2010).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
E7389-G000-305 [17]	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Ein potentiell, aber geringfügiges Verzerrungspotential der Studie wird in der Nicht-Verblindung sowohl der Patientinnen als auch der behandelnden Ärzte gesehen. Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses „Gesamtüberleben“ durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patientin noch durch den Arzt zu erwarten ist. Die Patientinnen hatten sich trotz fehlgeschlagener vorangegangener (chemotherapeutischer) Behandlungen für eine weitere Behandlung entschieden. Ihnen wurde keine Heilung in Aussicht gestellt, lediglich eine Option auf ein längeres Überleben. Aufgrund des realitätsnahen Studiendesigns (individuelle Behandlung nach Wahl des Arztes in der Vergleichsgruppe bei fehlender Standardtherapie in diesem Erkrankungsstadium) ist eine Verblindung nicht möglich, u.a. wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität sowie der Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) der TPC-Medikamente. Der gewählte primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Zudem wurden in der Studie nachhaltige Anstrengungen unternommen, durch relevante Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen mögliche Verzerrungspotentiale aufzudecken.

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 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Verträglichkeit	gesundheitsbezogene Lebensqualität
E7389-G000-305 [17]	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 Endpunkt "Gesamtüberleben" – RCT

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Studie	Operationalisierung												
E7389-G000-305 [17, 20]	Definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Versterben aus jedem Grund. Patienten, die die Studie beendet haben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie gelebt haben, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Primäranalyse (12. Mai 2009) noch lebten, wurden zu diesem Zeitpunkt zensiert. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens werden mittels dem Median der Tage wiedergegeben, die sich wie folgt berechnen: Datum des Versterbens oder der Zensierung – Datum der Randomisierung +1 Die Zensierung erfolgte nach folgendem Schema: <table><tr><th>Situation</th><th>Erfassungsdatum</th><th>Zensiert</th></tr><tr><td>Versterben während der Studie</td><td>Datum des Versterbens</td><td>nein</td></tr><tr><td>Patientin zum Zeit des cut-off Datums noch nicht verstorben</td><td>Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte</td><td>ja</td></tr><tr><td>Lost-to-follow-up vor dem cut-off Datum</td><td>Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte</td><td>ja</td></tr></table> Die Primäranalyse des Gesamtüberleben wurde mittels den Überlebensverteilungen zwischen den zwei randomisierten Studienarmen in der ITT Population verglichen, indem ein 2-seitiger stratifizierter log-Rank Test mit einem nominalem Signifikanzniveau von 0,049 (adjustiert für die Interim-Analyse definiert, wenn 50 % der Patientinnen verstorben ist) verwendet wurde. Die Ergebnisse werden mittels Kaplan-Meier plots und Kaplan-Meier Schätzer dargestellt. Für ausgewählte Zeitpunkte (in Abhängigkeit von den beobachteten Überlebenszeiten wurde das erste und dritte Quartil bestimmt) wurden die 95% Konfidenzintervall-Limits der Mediane dargestellt. Zudem werden Ergebnisse für die Ein- und Zweijahres-Überlebensrate mit den entsprechenden 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Die dargestellten Hazard Ratios basieren auf einem Cox Regressionsmodell. Die Analyse wurde stratifiziert nach Herkunft, HER2- Status und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin durchgeführt. In einer Sensitivitätsanalyse wurden in das Cox Modell die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und der Hormonrezeptorstatus zusätzlich als Kovariaten eingesetzt. Während des Zulassungsprozesses wurde seitens der EMA eine weitere Überlebenszeitanalyse zu einem späteren Zeitpunkt gefordert, um eine größere Laufzeit, als in der ursprünglich geplanten Analyse abzudecken. Für diese update-Analyse wurde eine Prozentzahl von 75 % Verstorbener gewählt. Der Zeitpunkt der Analyse wurde am 02. März 2010 erreicht, als 576 von 762 der Patientinnen (75,6 %) mittels Interactive Voice Response System als verstorben gemeldet waren. Patientinnen, die noch lebten, wurden am ersten Tag des cut-offs zensiert und Patientinnen, die als als Lost-to-follow-up registriert wurden, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt als lebend	Situation	Erfassungsdatum	Zensiert	Versterben während der Studie	Datum des Versterbens	nein	Patientin zum Zeit des cut-off Datums noch nicht verstorben	Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte	ja	Lost-to-follow-up vor dem cut-off Datum	Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte	ja
Situation	Erfassungsdatum	Zensiert											
Versterben während der Studie	Datum des Versterbens	nein											
Patientin zum Zeit des cut-off Datums noch nicht verstorben	Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte	ja											
Lost-to-follow-up vor dem cut-off Datum	Letzter Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte	ja											

registriert wurden. Unter Berücksichtigung der Erhebungen des Teilnahmestatus der Patientinnen (Lost-to-follow-up, zurückgezogene Einverständniserklärung, lebend oder verstorben) wurden am 03. März 2010 589 Ereignisse registriert.

Die Methoden der update-Analyse entsprechen derjenigen der ursprünglich geplanten Analyse.

Zusätzlich wurden alle Analysen mit der per Protokoll Population durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E7389-G000-305 [17, 20]	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Einschätzung bezüglich eines potentiellen Verzerrungspotentials gemäß der Nicht-Verblindung sowohl der Patientinnen als auch der behandelnden Ärzte parallel zu der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als niedrig zu betrachten, da der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

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

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier Kurven der Analyse zum Gesamtüberleben für die Primäranalyse und die update-Analyse jeweils für die ITT und die per Protokoll Population wiedergegeben. Danach folgen die Tabellen mit den detaillierten Ergebnissen.

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS Primäranalyse (ITT) [17]

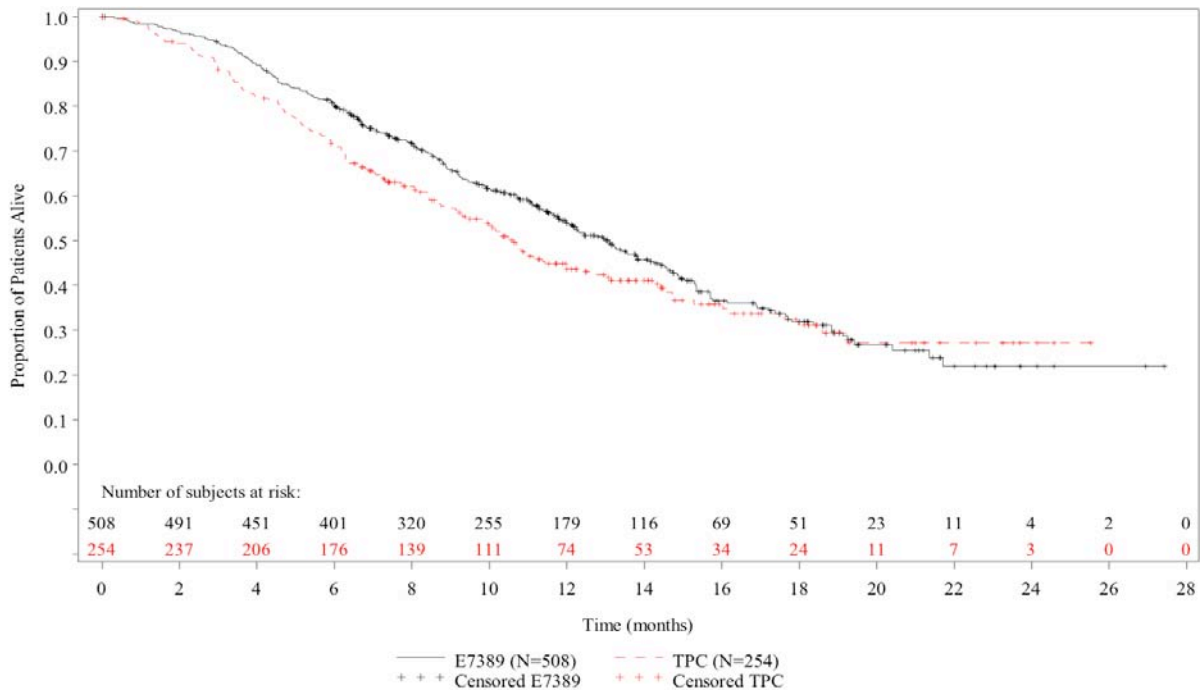


Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS Primäranalyse (PP) [17]

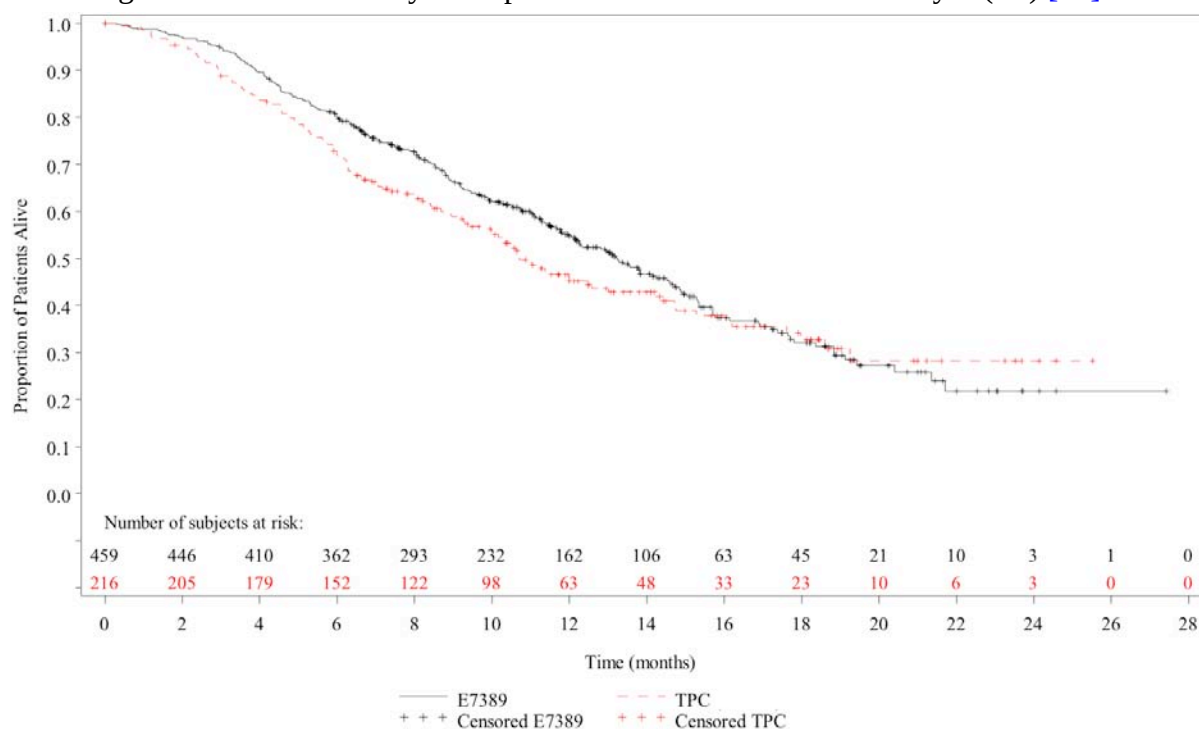


Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS update-Analyse (ITT) [20]

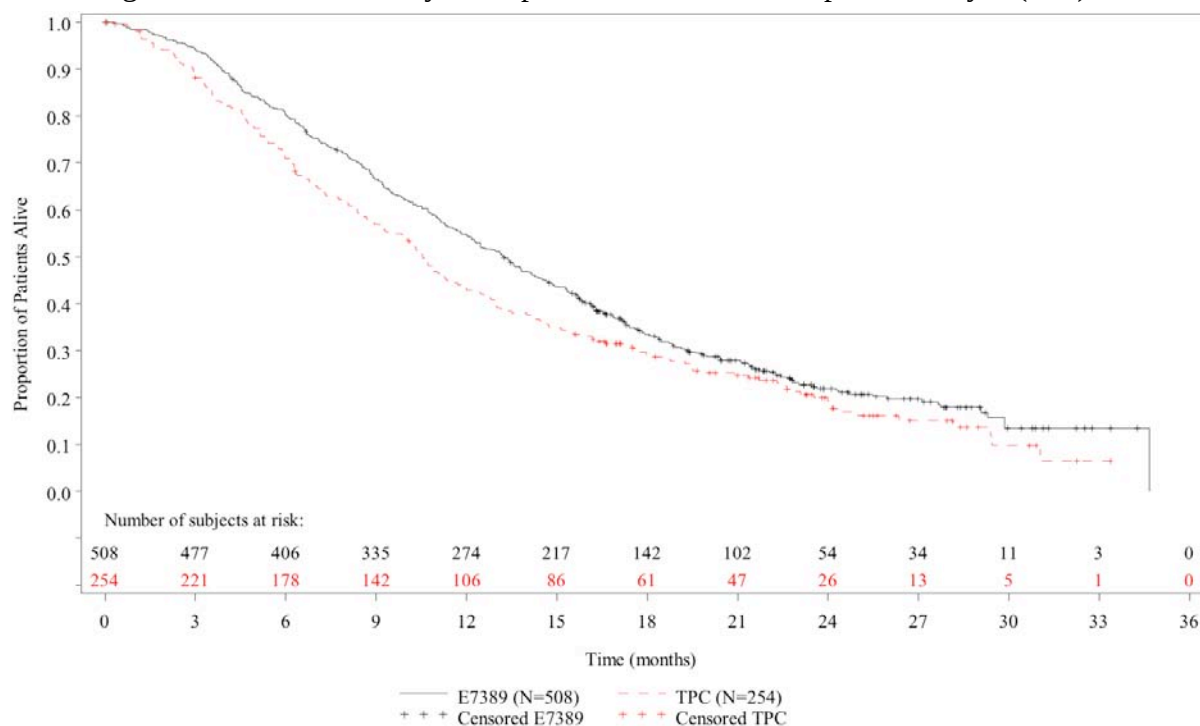


Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve OS update-Analyse (PP) [20]

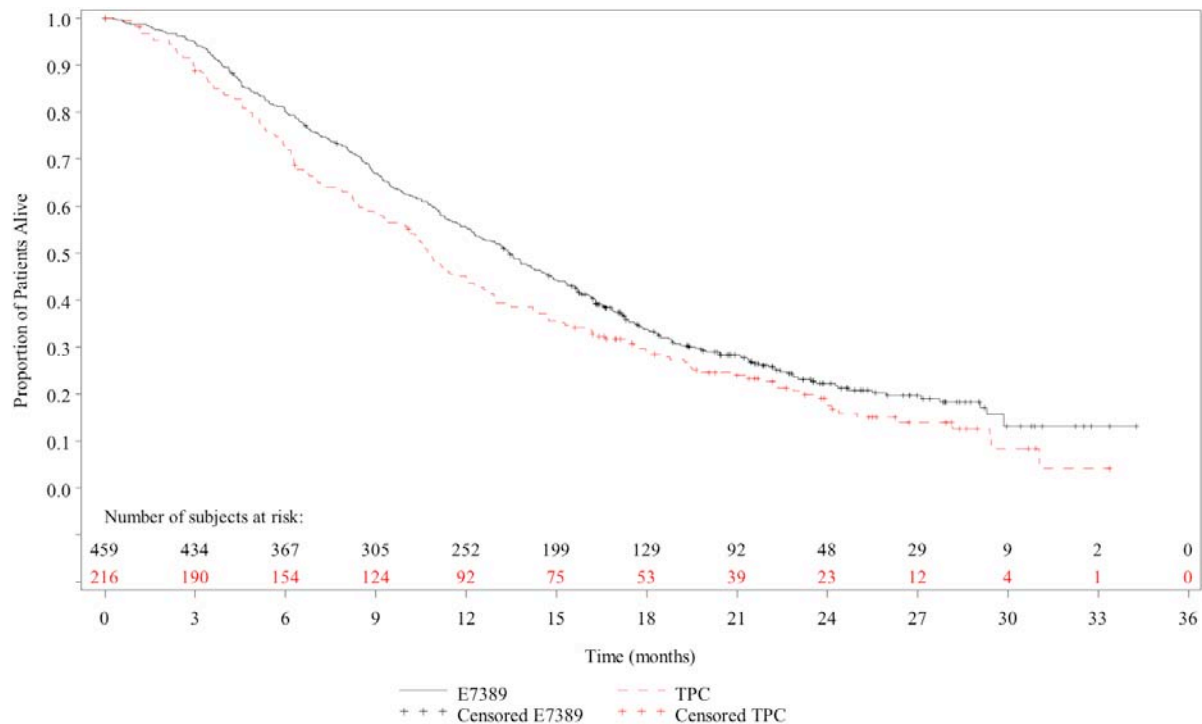


Tabelle 4-12: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT Population

Primäranalyse (ITT-Population) 05/2009; Daten entnommen: Data on file: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]		
Parameter	Behandlungsgruppe	
	Eribulin (N = 508)	TPC (N = 254)
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	274 (53,9)	148 (58,3)
Anzahl der zensierten Patienten, N (%)	234 (46,1)	106 (41,7)
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	399 (360; 434)	324 (282; 380)
3tes Quartil (95 % KI)	650 (573; ND)	ND (547; ND)
Gesamtüberleben, Differenz der Mediane, Tage (95 % KI)	75,0 (21,4; 128,6)	
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,041	
1-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,539 (0,492; 0,586)	0,437 (0,371; 0,502)
2-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,219 (0,148; 0,290)	0,272 (0,188; 0,355)
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,809 (0,660; 0,991)	
HR(95 % KI, (Eribulin/TPC): Sensitivitätsanalyse; erweiterte Adjustierung für die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und dem ER Status ⁵⁾	0,810 (0,660; 0,994)	

Update Analyse (ITT-Population) 03/2010 Daten entnommen: Data on file: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010 [20]		
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ²⁾ , N (%) ³⁾	386 (76,0)	203 (79,9)
Anzahl der lebenden Patientinnen zum Cut-off Zeitpunkt (03.03.2010), N (%)	113 (22,2)	46 (18,1)
Lost-to follow-up oder Einverständnis entzogen N (%)	9 (1,8)	5 (2,0)
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	403 (367; 438)	321 (281; 365)
3tes Quartil (95 % KI)	677 (605; 752)	636 (533; 730)
Gesamtüberleben, Differenz der Mediane, Tage (95 % KI)	82,0 (29,9; 134,1)	
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,014	
1-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,545 (0,501; 0,588)	0,428 (0,367; 0,490)
2-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,219 (0, 179; 0,260)	0,192 (0,138; 0,246)
HR, (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,805 (0,667; 0,958)	
HR, (Eribulin/TPC): Sensitivitätsanalyse; erweiterte Adjustierung für die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und dem ER Status ⁵⁾	0,809 (0,680; 0,963)	

ER: Oestrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht darstellbar, wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse; TPC: Treatment of Physician's Choice (Nach Wahl des Arztes)

¹⁾Die Durchführung der Primäranalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn 411 Patientinnen verstorben sind.

²⁾Die Durchführung der update-Analyse wurde von der EMA empfohlen und fand statt als 589 (entsprechend 77 %) der Patientinnen verstorben waren.

³⁾Die verbleibenden Patienten wurden zensiert;

⁴⁾HR berechnet basierend auf einem Cox Modell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt.

⁵⁾HR berechnet basierend auf einem Cox Modell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt und die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und den Hormonrezeptorstatus als Kovariaten verwendet.

Tabelle 4-13: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PP Population

Primäranalyse (PP-Population) 05/2009; Daten entnommen: Data on file: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]		
Parameter	Behandlungsgruppe	
	Eribulin (N = 459)	TPC (N = 216)
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	244 (53,2)	123 (43,1)
Anzahl der zensierten Patienten, N (%)	215 (46,8)	93 (41,7)
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	403 (365; 446)	326 (286; 433)
3tes Quartil (95 % KI)	650 (573; ND)	ND (547; ND)

Primäranalyse (PP-Population) 05/2009; Daten entnommen: Data on file: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]		
Parameter	Behandlungsgruppe	
	Eribulin (N = 459)	TPC (N = 216)
Gesamtüberleben, Differenz der Mediane, Tage (95 % KI)	77,0 (12,7; 141,3)	
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,066	
1-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,548 (0,499; 0,597)	0,451 (0,380; 0,523)
2-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,218 (0,142; 0,295)	0,283 (0,191; 0,374)
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,812 (0,650; 1,015)	
HR(95 % KI, (Eribulin/TPC): Sensitivitätsanalyse; erweiterte Adjustierung für die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und dem ER Status ⁵⁾	0,813 (0,650; 1,018)	
Update Analyse (PP-Population) 03/2010 Daten entnommen: Data on file: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010 [20]		
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ²⁾ , N (%) ³⁾	346 (75,4)	176 (81,5)
Anzahl der lebenden Patientinnen zum Cut-off Zeitpunkt (03.03.2010), N (%)	105 (22,9)	36 (16,7)
Lost-to follow-up oder Einverständnis entzogen N (%)	8 (1,7)	4 (1,9)
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	409 (371; 448)	326 (286; 373)
3tes Quartil (95 % KI)	683 (605; 776)	603 (527; 716)
Gesamtüberleben, Differenz der Mediane, Tage (95 % KI)	83,0 (31,5; 134,5)	
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,009	
1-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,554 (0,508; 0,599)	0,437 (0,370; 0,504)
2-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)	0,223 (0, 180; 0,265)	0,184 (0,127; 0,240)
HR, (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,778 (0,645; 0,939)	
HR, (Eribulin/TPC): Sensitivitätsanalyse; erweiterte Adjustierung für die Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und dem ER Status ⁵⁾	0,781 (0,647; 0,942)	

ER: Oestrogenrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht darstellbar, wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse; TPC: Treatment of Physician's Choice (Nach Wahl des Arztes); PP: per Protokoll Population

¹⁾Die Durchführung der Primäranalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn 411 Patientinnen verstorben sind.

²⁾Die Durchführung der update-Analyse wurde von der EMA empfohlen und fand statt als 589 (entsprechend 77 %) der Patientinnen verstorben waren.

³⁾Die verbleibenden Patienten wurden zensiert;

⁴⁾HR berechnet basierend auf einem Cox Modell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt.

⁵⁾HR berechnet basierend auf einem Cox Modell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt und die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und den Hormonrezeptorstatus als Kovariaten verwendet.

In der ursprünglich geplanten Analyse zum Gesamtüberleben in der ITT Population zeigte sich, dass die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage) signifikant länger als in der Kontrollgruppe (Median: 324 Tage) war ($p=0,041$). Die Differenz betrug 75 Tage. Für die Hazard Ratio, basierend auf einem Cox Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata ergibt sich ein Wert von 0,809 (95%-KI: 0,660; 0,991). In der Sensitivitätsanalyse, die zusätzlich die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und den Hormonrezeptorstatus als Kovariaten mit einbezieht, zeigt sich ein ähnlicher Wert von 0,810 (95%-KI: 0,660; 0,994).

Wird die mediane Überlebensdauer in Monaten ausgedrückt ergibt sich für die Eribulin-Gruppe eine Überlebenszeit von 13,1 Monaten und für die Kontrollgruppe 10,6 Monate mit einer Differenz von 2,5 Monaten.

Auch in der update-Analyse ist die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 403 Tage) signifikant länger als in der Kontrollgruppe (Median: 321 Tage) war ($p=0,014$). Die Differenz betrug 82 Tage. Für die Hazard Ratio, basierend auf dem Cox Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata ergibt sich ein Wert von 0,805 (95%-KI: 0,677; 0,958). In der Sensitivitätsanalyse, die zusätzlich die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und den Hormonrezeptorstatus als Kovariaten mit einbezieht, zeigt sich ein ähnlicher Wert von 0,809 (95%-KI: 0,680; 0,963).

Der Überlebensvorteil zeigt sich ebenfalls in der Ein- und Zweijahres Überlebensrate. So ist die Einjahres Überlebensrate in der Eribulin-Gruppe 54,5 % verglichen mit 42,8 % in der Kontrollgruppe und die Zweijahres Überlebensrate in der Eribulin-Gruppe 21,9 % verglichen mit 19,2 % in der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse für die ITT Population und für die per Protokoll Population zeigen sich konsistent.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1 Endpunkt „Verträglichkeit“ – RCT

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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](#)). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

In diesem Kapitel wird der sekundäre Endpunkt „Verträglichkeit“ anhand von allen unerwünschten Ereignissen (UEs), unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), den schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SUAWs) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben, operationalisiert. UEs wurden in der EMBRACE Studie erhoben und mittels des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA) kodiert. Patientinnen wurden nachbeobachtet, bis eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

Progression der Erkrankung (bewertet durch eine klinische Evaluierung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [\[17, Study Protocol, Appendix 8\]](#) fehlender klinischer Nutzen durch übermäßige Toxizität; Rückzug des Einverständnisses durch die Patientin; wenn der Prüfarzt entschied, dass die Weiterbehandlung nicht im besten Interesse der Patientin ist; andere medizinische Gründe, die eine Weiterbehandlung verboten; Schwangerschaft; wenn die Patientin den Studienprozeduren nicht folgen konnte und so die Sicherheit der Patientin gefährdet war; ein verspäteter Beginn des nächsten Behandlungszyklus von mehr als 14 Tagen wegen Toxizität; residuale Toxizität, die in der Bewertung des Prüfarztes eine Weiterbehandlung der Patientin verbot; neue medizinische Informationen, die eine Beendigung der Studie rechtfertigen konnten; Beendigung der Studie durch den Sponsor [\[17\]](#).

Ein **„behandlungsspezifisches unerwünschtes Ereignis (UE, „treatment-emergent adverse event“)** ist dabei jedes bei einer Versuchsperson auftretende unerwünschte medizinische Ereignis wenn das UE zum oder nach dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation begann oder wenn ein vor Behandlung mit der Studienmedikation existierendes UE sich während der Studie verschlechterte. Dabei muss das unerwünschte Ereignis keinen kausalen Zusammenhang zur Studiendurchführung haben.

Ein **schwerwiegendes UE (SUE, „serious adverse event“)** ist ein unerwünschtes Ereignis

- a) mit Todesfolge,
- b) das lebensbedrohlich ist (d.h. ein Ereignis, bei welchem das Leben des Studienteilnehmers bedroht war zur Zeit des Ereignisses; es referenziert nicht zu einem Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es schwerer gewesen wäre),
- c) das eine Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte,
- d) das eine dauernde oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge hatte,
- e) das zu einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte.

Folgende Arten der Hospitalisierung wurden nicht als SUE betrachtet:

- a) Hospitalisierungen im Sinne eines Entlastungsaufenthaltes bei Pflege durch Angehörige;
- b) geplante Hospitalisierungen entsprechend dem Studienprotokoll;
- c) Hospitalisierungen, die vor der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme geplant waren, wenn die Bedingungen für die Hospitalisierung sich nach Beginn der Studienmedikation nicht geändert haben;
- d) Hospitalisierungen zur Administration der Studienmedikation oder zum Anlegen der Zuleitungen für die Studienmedikation, wie z.B. Implantation eines Port-Systems.

Ein UE wurde als **therapiebedingt (treatment-related)** und damit als **unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)** eingestuft, wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem unerwünschten Ereignis als möglich angesehen wurde, also ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein **therapiebedingtes SUE** wird als **schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUAW)** definiert.

Für die Beurteilung des Kausalzusammenhangs mit der Studienmedikation wurden folgende Kriterien herangezogen:

- Temporärer Zusammenhang des Beginns des unerwünschten Ereignisses und dem Beginn der Studienmedikation unter spezieller Berücksichtigung des Effekts bei Unterbrechung der Studienmedikation und/oder Wiederaufnahme der Studienmedikation?

- Ist das Ereignis bekanntermaßen mit der Einnahme der Studienmedikation oder ähnlicher Medikamente assoziiert?
- Liegt ein Risikofaktor auf Seiten des Studienteilnehmers vor, welcher die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses erhöht?
- Präsenz von Faktoren, die unabhängig von der Studienmedikation sind, aber die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Ereignisses erhöhen?

Alles UEs wurden bezüglich des Schweregrads entweder eingestuft in „leicht“, „moderat“ oder „schwer“ oder nach CTCAE Kriterien kategorisiert (Grad 1 = leicht, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend, Grad 5 = Tod).

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts „Verträglichkeit“

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
CSR E7389-G000-305 [17]	UEs	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UEs* innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patientinnen eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Eribulin oder TPC), nicht der Randomisierung.
	SUEs	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UEs* innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend** (serious) eingestuft wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patientinnen eingeschlossen sind, denen eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Eribulin oder TPC), nicht der Randomisierung.
	UEs die zum Studienabbruch geführt haben	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UEs* innerhalb des Beobachtungszeitraum, der durch den jeweiligen unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als Grund für den Abbruch der Studie berichtet wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patientinnen eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Eribulin oder TPC), nicht der Randomisierung.
	UAWs	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UAWs [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen unverblindeten Prüfarzt dokumentiert wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patientinnen eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Eribulin oder TPC), nicht der Randomisierung.

Studie	Endpunkt	Operationalisierung
	SUAWs	Dichotomer Endpunkt (ja/nein) bezüglich des Auftretens eines UAWs [#] innerhalb des Beobachtungszeitraums, der durch den jeweiligen unverblindeten Prüfarzt dokumentiert und als schwerwiegend** (serious) eingestuft wurde. Die Analyse basiert auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patientinnen eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis einer Studienbehandlung verabreicht wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation (Eribulin oder TPC), nicht der Randomisierung.

* Definition von UEs siehe oben; ** Definition von „schwerwiegend“ siehe oben. # Definition von UAWs siehe oben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CSR E7389-G000-305 [17]	UEs	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
	SUEs	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
	UEs die zum Studienabbruch geführt haben	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
	UAWs	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
	SUAWs	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CSR E7389-G000-305 [17] wurde nach Good Clinical Practice unter Berücksichtigung der Vorgaben der relevanten Richtlinien der International Conference on Harmonisation als Phase III Studie für die Zulassung von Eribulin durchgeführt. Das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses und die Bewertung als Grund für einen Studienabbruch wurde von einer unverblindeten Versuchsperson oder dem unverblindeten Prüfarzt berichtet. Die Dokumentation des UE sowie die Einstufung in „schwerwiegend“ oblag dem unverblindeten Prüfarzt. Der Endpunkt „Verträglichkeit“ („alle UEs“, „SUEs“,

„UEs die zum Studienabbruch geführt haben“, „alle UAWs“ und „SUAWs“) konnte nicht verblindet evaluiert werden.

Gemäß CHMP Richtlinie war ein doppelt-verblindetes Design wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität der TPC-Medikamente nicht möglich [13]. Zudem war die Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten sehr unterschiedlich. Da es sich bei Eribulin um eine neue den Patientinnen und Prüfern unbekannte Medikation handelte, ist nicht auszuschließen, dass die Rate an UEs in der Eribulin-Gruppe im Vergleich zu den wohlbekannten aktiven Kontrollmedikationen in der TPC-Gruppe unter- oder überschätzt wurde. Daher ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit als hoch einzustufen.

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

Die Analyse des Endpunktes „Verträglichkeit“ („alle UEs“, „SUEs“, „UEs die zum Abbruch der Studie geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) wurde für die Sicherheitspopulation durchgeführt, in die alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung (Eribulin oder TPC).

Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ ist in der folgenden Tabelle die Zahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und die Anzahl der Patientinnen mit Ereignis während der Beobachtungsdauer sowie die Inzidenzraten angegeben, so wie sie im Studienreport berichtet wurde. Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten. Post-hoc wurden zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen Odds ratios und die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle (95% KI) und p-Werte für die Nullhypothese H_0 : Odds ratio = 1 auf Basis der Mantel-Haenszel-Methode berechnet.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 4-16) sind die Häufigkeiten der UEs, SUEs und den UEs aufgeführt, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie geführt haben, beschrieben. Zudem sind die Häufigkeiten der UAWs und SUAWs aufgeführt.

Das Sicherheitsprofil für Eribulin im Vergleich zu TPCs lässt sich gemäß dem CSR E7389-G000-305 [17] wie folgt zusammenfassen:

- Das UE Profil von Eribulin in dieser Studie war konsistent mit dem früherer Studien mit Eribulin. Das am häufigsten berichtete UE war Neutropenie, das am häufigsten zum frühzeitigen Abbruch führende UE war periphere Neuropathie. Die Mehrheit der UEs war nach CTCAE Kriterien Grad 1 oder 2, mit Ausnahme der Neutropenien.
- 4,0% der Patientinnen in der Eribulin Gruppe und 7,7% der Patientinnen in der TPC Gruppe verstarben unter Studienbehandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach letzter Studienbehandlung. Darin eingeschlossen sind Patientinnen mit Progression der Erkrankung. Ebenso war der Anteil der Patientinnen mit UE mit tödlichem Ausgang (einschließlich Patientinnen mit Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ende der

Studienbehandlung) in der Eribulin Gruppe mit 4,0% (20/503) niedriger als in der TPC Gruppe (7,3%, 18/247).

- SUEs wurden von 25% (126/503) der Eribulin-behandelten Patientinnen und von 26% (64/247) der TPC-behandelten Patientinnen berichtet.
- UEs, die zum vorzeitigen Abbruch der Studie geführt haben, wurden von 13,3% (67/503) der mit Eribulin-behandelten Patientinnen und von 15,4% (38/247) der TPC-behandelten Patientinnen berichtet. Dabei wurde am häufigsten eine periphere Neuropathie als Grund für den Abbruch der Studienbehandlung berichtet (24/503 (4,8%) in der Eribulin-Gruppe und 3/247 (1,2%) der TPC-behandelten Patientinnen).

Desweiteren kann man zu UAWs und SUAWs folgendes zusammenfassen:

- UAWs traten in 474 von 503 (94,2%) der Eribulin-behandelten und in 192/247 (77,7%) der TPC-behandelten Patientinnen auf.
- Als bedeutsamere UAW (UAW mit Grad 3 oder 4 oder als schwer eingestufte UAW) wurden die Neutropenie, Leukopenie, periphere Neuropathie und Asthenie/Müdigkeit mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einer Gruppe berichtet. Die Inzidenzen für Asthenie /Müdigkeit unterschieden sich nicht (7,6% in der Eribulin-Gruppe vs. 6,9% in der TPC-Gruppe), dafür wurden mehr Neutropenien (44,3% vs. 17,4%), Leukopenien (13,7% vs. 5,7%) und periphere Neuropathien (7,4% vs. 1,2%) berichtet.
- Die SUAWs traten in 59 von 503 (11,7%) in der Eribulin-Gruppe und 17/247 (6,9%) in der TPC-Gruppe auf. Die Todesfälle lagen in beiden Gruppen bei etwa einem Prozent. Die SUAWs mit Inzidenzen $\geq 1\%$ waren in der Eribulin -Gruppe fieberige Neutropenien (21/503, 4,2%) gefolgt von andere Neutropenien (9/503, 1,8%) und Pyrexie in 5/503 (1%). In der TPC-Gruppe traten Asthenie/Müdigkeit (4/247, 1,6%) und Diarrhoe (3/247, 1,2%) in mindestens 1% der Patientinnen auf.
- Das Sicherheitsprofil der in der TPC-Gruppedieser Studie eingesetzten Medikamente entsprach dem für die jeweiligen Medikamente zu erwartenden Profil. Wegen der Vielfalt der Medikamente in der TPC-Gruppe und den heterogenen Sicherheitsprofilen dieser Medikamente ergibt sich eine „gepoolte Verträglichkeit“ die nicht mit der einzelner Medikamente der TPC-Gruppe übereinstimmen muss. Zudem ist in dieser Zusammenfassung die unterschiedlich lange Expositions- und Überlebenszeit zwischen der Eribulin und TPC-Gruppe nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der Patientinnen mit UEs, SUEs, UAWs, SUAWs und UEs berichtet, die zum Studienabbruch geführt haben.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („alle UEs“, „SUEs“, „UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
		Eribulin n (%)	TPC n (%)	Odds ratio vs. TPC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H0: OR=1
CSR E7389- G000-305 [5]	Patientinnen mit	N = 503	N = 247		
	UEs	497 (98,8%)	230 (93,1%)	6,12 [2,38; 15,73]	0,0002
	SUEs	126 (25,0%)	64 (25,9%)	0,96 [0,67; 1,35]	0,7988
	davon mit tödlichem Ausgang	20 (4,0%)	18 (7,3%)	0,53 [0,27; 1,02]	0,0555
	UEs, die zum Studienabbruch geführt haben	67 (13,3%)	38 (15,4%)	0,85 [0,55; 1,30]	0,4442
	davon SUEs	20 (4,0%)	20 (8,1%)	0,47 [0,25; 0,89]	0,0207
	UAWs	474 (94,2%)	192 (77,7%)	4,68 [2,90; 7,57]	<,0001
	SUAWs	59 (11,7%)	17 (6,9%)	1,80 [1,02; 3,16]	0,0410
	davon mit tödlichem Ausgang	5 (1,0%)	2 (0,8%)	1,08 [0,20; 13,00] ^{##}	>,9999 ^{##}

^{*} Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#] Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis der Mantel-Haenszel Methode; ^{##} auf Basis exakter Methoden (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA); [17, Tabelle 14.3.1.1]

In der Eribulin-Gruppe wurden mehr UEs berichtet als für die Kontrollgruppe. Schwerwiegende UEs wurden in beiden Gruppen für etwa ein Viertel der behandelten Patientinnen berichtet, wobei der Anteil der SUEs mit tödlichem Ausgang in der TPC-Gruppe nahezu doppelt so hoch war wie in der Eribulin-Gruppe. Dementsprechend war auch der Anteil der SUEs, die zum Abbruch der Studie geführt haben, in der TPC-Gruppe doppelt so hoch. Der Anteil aller UEs, die zum Studienabbruch geführt haben, lag dagegen in beiden Gruppen bei etwa einem Siebtel, mit Vorteilen für Eribulin.

Hierbei gilt es zu bedenken, dass die mediane Dauer der Exposition mit dem Studienmedikament in der Eribulin-Gruppe mit 17 Wochen deutlich höher war als in der TPC-Gruppe (9 Wochen; siehe auch Assessment report for Halaven eribulin, Procedure No. EMEA/H/C/002084 [21]). Zudem werden die Ereignisraten aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Patientinnen in den Behandlungsgruppen aufgrund der signifikant längeren Überlebenszeit in der Eribulin-Gruppe verzerrt. (Differenz in der medianen Überlebenszeit von 75 Tagen zugunsten der Eribulin-Gruppe in der ITT Population, siehe Kapitel 4.3.1.3.1) Patientinnen der Eribulin-Gruppe standen daher länger unter Risiko, ein UE zu entwickeln als Patientinnen in der TPC-Gruppe [21].

Tabelle 4-17: Anzahl der Behandlungszyklen und Dauer der Exposition für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)	Eribulin	TPC
		n (%)	n (%)
CSR E7389-G000-305 [5]	Patientinnen	N = 503	N = 238*
	Anzahl Zyklen (Median (Minimum; Maximum))	6 (1; 23)	4 (1; 31)
	Anteil Patientinnen mit ≥ 6 Zyklen	49%	33%
	Dauer der Exposition in Wochen (Median (Minimum; Maximum))	16,9 (3; 71)	9,1 (0; 92)

* Mit Chemotherapie behandelt in TPC Gruppe; *Anzahl der Zyklen und Dauer der Exposition: Median, Minimum, Maximum; Die Punktschätzer für dichotome Endpunkte basieren auf den beobachteten Raten; [21, Tabelle 17].

In der folgenden Tabelle sind daher für die UEs, SUEs, UEs, die zum Studienabbruch geführt haben, UAWs und SUAWs die annualisierten Ereignisraten (AAER) aufgetragen, die in einer post-hoc Analyse berechnet wurden. Die Annualisierung korrigiert für die Unbalanziertheit der Beobachtungszeiten sowie für die unterschiedliche Expositionsdauer und damit für die unbalanzierten Zeiten unter Risiko in den beiden Behandlungsgruppen. Berechnet wurde die AAER wie folgt: Die AAER einer Patientin ist definiert als die Anzahl der Ereignisse einer Patientin während des Beobachtungszeitraums multipliziert mit 365,25 geteilt durch die Tage, die die Patientin unter Behandlung stand. Die Multiplikation mit 365,25 kalibriert den Wert auf ein Jahr, wobei Schaltjahre durch den Nachkommawert berücksichtigt sind. Hierbei werden Ereignisse desselben „Preferred Term“ entsprechend der MedDRA Kodierung nur einmal gezählt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Mediane AAER für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („alle UEs“, „SUEs“, „UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
		Eribulin Median (Min; Max) Anzahl Ereignisse pro Jahr	TPC Median (Min; Max) Anzahl Ereignisse pro Jahr	p-Wert H0: AAER _{Eribulin} = AAER _{TPC}
CSR E7389- G000-305 [5]	Patientinnen	N = 503	N = 247	
	UEs	25,50 (1,1; 249,9)	22,60 (1,1; 153,2)	0,0247
	SUEs	4,65 (0,7; 42,1)	5,70 (0,6; 35,3)	0,0684
	UEs, die zum Studienabbruch geführt haben	3,50 (0,9; 19,2)	4,95 (2,0; 19,9)	0,1897
	UAWs	13,75 (1,1; 114,6)	11,80 (0,6; 63,5)	0,0042
	UAWs (Grad 3 oder 4 oder schweres UAW)*	4,40 (0,8; 50,1)	4,60 (0,8; 35,3)	0,2676
	SUAWs	3,40 (0,8; 42,1)	5,50 (1,2; 16,6)	0,8976

*UEs wurden bezüglich des Schweregrads entweder eingestuft in „leicht“, „moderat“ oder „schwer“ oder nach CTCAE Graden kategorisiert, wobei Grad 3 schwer und Grad 4 lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend bedeutet. [†] Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; # Post-hoc Analysis: Median mit Minimum und Maximum, berechnet mit SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) [22]

In der Eribulin-Gruppe wurde nach wie vor eine höhere AAER für UEs (alle Schweregrade, inklusive CTCAE Grad 1 und 2) und UAWs (alle Schweregrade, inklusive CTCAE Grad 1 und 2) berichtet als für die sehr heterogene TPC-Gruppe. In diesen Inzidenzzahlen der gesamten UEs und UAWs sind eine hohe Anzahl abweichender Labortests aufgrund der typischen knochenmarksupprimierenden Effekte eines Tubulin-aktiven Chemotherapeutikums widergespiegelt. Betrachtet man hingegen die UAWs der Grade 3 und 4 und schwere UAWs, d.h. die für die Zielpopulation klinisch relevanteren UAWs, so zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. SUEs und SUAWs wurden relativ zur Beobachtungszeit in der Eribulin-Gruppeseitener berichtet. Auch UEs, die zum Studienabbruch führten, wurden nach Annualisierung in der Eribulin-Gruppe seltener berichtet. Hier ist zu beachten, dass Patientinnen nach dem ersten UE, das zum Studienabbruch führt, keine weiteren solcher UEs berichten könnten, da sie die Studie beenden.

In der folgenden Tabelle sind die UEs bezüglich weiterer Einteilungen der UEs berichtet. Zu beachten ist, dass UEs nach CTCAE graduert wurden. Wenn für ein UE keine CTCAE Graduierung vorlag, wurde die Einteilung der Intensität des UEs in die Kategorien „mild“, „moderat“ oder „schwer“ vorgenommen [17].

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („alle UEs“) bezüglich weiterer Einteilungen der UEs für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
		Eribulin n (%)	TPC n (%)	Odds ratio vs. TPC [95% KI] [#]	p-value [#] H0: OR=1
CSR E7389-G000-305 [5]	Patienten mit	N = 503	N = 247		
	Patienten mit UEs ^a	497 (98,8%)	230 (93,1%)		
	UEs die zur Unterbrechung der Studienbehandlung geführt haben	25 (5,0%)	25 (10,1%)	0,46 [0,26; 0,83]	0,0092
	UEs die zu einer Reduktion der Dosis geführt haben	85 (16,9%)	39 (15,8%)	1,08 [0,72; 1,64]	0,7008
	UEs die zu einer Dosisverzögerung geführt haben	177 (35,2%)	80 (32,4%)	1,13 [0,82; 1,57]	0,4477
	CTCAE Grad 3 UEs	308 (61,2%)	114 (46,2%)	1,84 [1,35; 2,51]	0,0001
	CTCAE Grad 4 UEs	148 (29,4%)	33 (13,4%)	2,70 [1,79; 4,09]	<,0001
	CTCAE Grad 5 UEs	18 (3,6%)	18 (7,3%)	0,47 [0,24; 0,92]	0,0286
	Milde UEs	106 (21,1%)	52 (21,1%)	1,00 [0,69; 1,45]	0,9947
	Moderate UEs	91 (18,1%)	52 (21,1%)	0,83 [0,57; 1,21]	0,3324
	Schwere UEs	34 (6,8%)	19 (7,7%)	0,87 [0,49; 1,56]	0,6396

a Unabhängig von der Anzahl UEs wird jeder Patient in jeder Zeile nur einmal gezählt. Ein Patient kann aber in mehreren Kategorien erscheinen. ⁺ Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#]Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis der Mantel-Haenszel Methode (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA); [17, Tabelle 14.3.1.1].

In der TPC-Gruppe wurde die Studienbehandlung wegen eines UEs in 10% der Patienten unterbrochen, in der Eribulin-Gruppe lediglich in 5% der Patienten. Zur Reduktion der Dosis führten UEs in beiden Gruppen in etwa 16% der Patienten. Zu einer Verzögerung der Dosis durch UEs kam es in beiden Gruppen in etwa einem Drittel der Patienten. Im Vergleich zu TPC wurden für Eribulin signifikant mehr UEs der CTCAE Grade 3 und 4 berichtet, die überwiegend Änderungen in Laborwerten enthalten. Für Eribulin-behandelte Patientinnen wurden signifikant weniger CTCAE Grad 5 UEs (Todesfälle) berichtet. Wenn man nur die UEs betrachtet, für die keine CTCAE Graduierung vorlag, also überwiegend Symptome, so lag die Anzahl milder UEs in beiden Gruppen bei 21%, die Anzahl moderater UEs bei etwa 20% und die der schweren UEs bei etwa 7%.

Hiernach werden die UEs, die zum Studienabbruch geführt haben, sowie die UAWs und SUAWs näher beleuchtet.

In der folgenden Tabelle sind die UEs berichtet, die zum Studienabbruch geführt haben und in mindestens 1% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden. Bei dieser Standarddarstellung gilt es aufgrund des speziellen Studiendesigns, die Heterogenität der TPC-Gruppe zu bedenken. Im TPC-Arm wurden über 10 verschiedene Monotherapien eingesetzt. Die in dieser Gruppe eingesetzten Chemotherapeutika (und Hormontherapien) zeichnen sich jeweils durch z.T. sehr unterschiedliche, spezifische Verträglichkeitsprofile aus, wie an in Modul 3, S. 96 zitierten Fachinformationen beispielhaft nachvollzogen werden kann. Somit werden in der nachfolgenden Darstellung für den TPC-Arm tatsächlich nur UEs erfasst, die gesamthaft über alle Therapien hinweg bei mindestens 1% beobachtet wurden. D.h., entweder musste dieses UE unter einer bestimmten Therapie tatsächlich häufiger als in einem Prozent der Patientinnen vorkommen, oder dieses UE trat bei mehreren oder sogar allen Monotherapien im TPC Arm gleichermaßen mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ auf.

Dies bedeutet, dass in dieser Darstellung auf jeden Fall die UEs, die in der Eribulin-Gruppe mit einer Inzidenz von mindestens 1% auftraten verlässlich wiedergegeben werden. Für die TPC-Gruppe ergibt sich nur eine über alle Medikamente der TPC-Gruppe gepoolte Verträglichkeit, die nicht mit der einzelner Medikamente der TPC-Gruppe übereinstimmen muss. Wegen der z. T. sehr kleinen Fallzahlen der einzelnen Medikamente der TPC-Gruppe wurde keine Einzelbetrachtung der Verträglichkeit der einzelnen Medikamente vorgenommen.

Zudem ist in dieser Darstellung die unterschiedlich lange Expositions- und Überlebenszeit nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UEs, die zum Studienabbruch geführt haben“) bezüglich der UEs, die in mindestens 1% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)	Eribulin	TPC	Odds ratio vs. TPC	p-Wert [#]
		n (%)	n (%)	[95% KI] [#]	H0: OR=1
CSR E7389-G000-305 [5]	Patientinnen	N = 503	N = 247		
	Patientinnen mit UEs, die zum Studienabbruch geführt haben	67 (13,3%)	38 (15,4%)	0,85 [0,55; 1,30] ^{##}	0,4442 ^{##}
	Periphere Neuropathie*	24 (4,8%)	3 (1,2%)	3,57 [1,22; 21,32]	0,0166
	Asthenie/Müdigkeit	9 (1,8%)	4 (1,6%)	1,04 [0,31; 4,97]	>,9999
	Aszites	2 (0,4%)	3 (1,2%)	0,35 [0,03; 2,86]	0,4066
	Dyspnoe	1 (0,2%)	3 (1,2%)	0,21 [0,00; 2,03]	0,2140
	Hand-Fuß Syndrom	0 (0,0%)	4 (1,6%)	0,05 [-; 0,74]	<0,05

* periphere Neuropathie enthält Neuropathie peripher, Neuropathie, periphere Motor Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und Parästhesie; ⁺ Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#]Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis exakter Methoden; ^{##} Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis der Mantel-Haenszel Methode (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA); [\[17; In-Text Tabelle 38\]](#).

In der Eribulin-Gruppe brachen 4,8% der Patientinnen die Studie wegen peripherer Neuropathie ab, gefolgt von Asthenie/Müdigkeit mit 1,8%. Dieses Muster ist gemäß dem European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA; Europäische Arzneimittelagentur) konsistent [21] mit dem für Tubulin-aktiven zytotoxischen Behandlungen erwarteten Profil. In der TPC-Gruppe wurden als Grund für den Studienabbruch die UEs periphere Neuropathie, Asthenie/Müdigkeit, Aszites, Dyspnoe und Hand-Fuß-Syndrom zu etwa gleichen Teilen (in 1,2% bis 1,6% der Patientinnen) benannt.

In der folgenden Tabelle sind die UAWs, alle Schweregrade, inklusive hämatologische Laborparameter, berichtet, die in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe aufgetreten sind. Auch hier gilt es, die Heterogenität des TPC-Arms zu berücksichtigen. Somit werden in der nachfolgenden Darstellung für den TPC-Arm tatsächlich nur UAWs erfasst, die gesamthaft über alle Therapien hinweg bei mindestens 5% beobachtet wurden. D.h., entweder musste diese UAW unter einer bestimmten Therapie tatsächlich häufiger als in fünf Prozent der Patientinnen vorkommen, oder dieses UAW trat bei mehreren oder sogar allen Monotherapien im TPC Arm gleichermaßen mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf. Zudem ist in dieser Darstellung die unterschiedlich lange Expositions- und Überlebenszeit nicht berücksichtigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UAWs“) bezüglich der UAWs, die in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
		Eribulin n (%)	TPC n (%)	Odds ratio vs. TPC [95% KI] [#]	p-Wert [#] H0: OR=1
CSR E7389- G000-305 [5]	Patientinnen	N = 503	N = 247		
	Patientinnen mit UAWs ^a	474 (94,2%)	192 (77,7%)		
	Blut und lymphatisches System				
	Neutropenie	255 (50,7%)	68 (27,5%)	2,71 [1,95; 3,76]	<,0001
	Leukopenie	114 (22,7%)	27 (10,9%)	2,39 [1,52; 3,75]	0,0002
	Anämie	81 (16,1%)	40 (16,2%)	0,99 [0,66; 1,50]	0,9746
	Gastrointestinal				
	Übelkeit	150 (29,8%)	57 (23,1%)	1,42 [1,00; 2,01]	0,0528
	Verstopfung	76 (15,1%)	30 (12,1%)	1,29 [0,82; 2,03]	0,2744
	Diarrhoe	63 (12,5%)	28 (11,3%)	1,12 [0,70; 1,80]	0,6395
	Erbrechen	64 (12,7%)	31 (12,6%)	1,02 [0,64; 1,61]	0,9466
	Stomatitis	32 (6,4%)	11 (4,5%)	1,46 [0,72; 2,94]	0,2932
	Dyspepsie	28 (5,6%)	5 (2,0%)	2,85 [1,09; 7,48]	0,0331
	Allgemein				
	Asthenie/Müdigkeit	229 (45,5%)	73 (29,6%)	1,99 [1,44; 2,76]	<,0001
	Pyrexie	67 (13,3%)	12 (4,9%)	3,01 [1,60; 5,68]	0,0007
	Schleimhautentzündungen	38 (7,6%)	23 (9,3%)	0,80 [0,46; 1,37]	0,4089
	Untersuchungsbefunde				
	Gewichtsverlust	59 (11,7%)	13 (5,3%)	2,39 [1,29; 4,45]	0,0059
	Augen				
	Lakrimation erhöht	33 (6,6%)	7 (2,8%)	2,41 [1,05; 5,52]	0,0381
	Metabolismus und Ernährung				
	Anorexie	69 (13,7%)	24 (9,7%)	1,48 [0,90; 2,42]	0,1199
	Muskuloskelettal und Bindegewebe				
	Arthralgie/Myalgie	54 (10,7%)	16 (6,5%)	1,74 [0,97; 3,10]	0,0622
	Muskelkrämpfe	25 (5,0%)	6 (2,4%)	2,10 [0,85; 5,19]	0,1077
	Nervensystem				
	Periphere Neuropathie*	159 (31,6%)	34 (13,8%)	2,90 [1,93; 4,35]	<,0001
	Kopfschmerzen	48 (9,5%)	10 (4,0%)	2,50 [1,24; 5,03]	0,0102
	Dysgeusia	36 (7,2%)	4 (1,6%)	4,68 [1,65; 13,31]	0,0038
	Haut oder subkutanes Gewebe				
	Alopezie	222 (44,1%)	23 (9,3%)	7,69 [4,84; 12,24]	<,0001
	Hand-Fuß Syndrom	6 (1,2%)	34 (13,8%)	0,08 [0,03; 0,18]	<,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

a Unabhängig von der Anzahl UEs wird jeder Patient in jeder Zeile nur einmal gezählt. Ein Patient kann aber in mehreren Kategorien erscheinen. *periphere Neuropathie enthält Neuropathie peripher, Neuropathie, periphere Motor Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und Parästhesie; + Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; #Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis der Mantel-Haenszel Methode (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA);[17, In-Text-Tabellen 31 und 32].

In der folgenden [Tabelle 4-22](#) sind die UAWs berichtet, die als Grad 3 oder 4 oder schwer eingestuft wurden und in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe aufgetreten sind. Obschon auch in dieser Darstellung die unterschiedlich lange Expositions- und Überlebenszeit nicht berücksichtigt wurde und die oben gemachten Aussagen zur Heterogenität der Therapien im TPC-Arm wiederum zutreffen, zeigt sich, dass Eribulin außer im Hinblick auf hämatologische Nebenwirkungen und Neuropathie, in Bezug auf Grad 3 und 4 UAWs, mit der TPC-Gruppe vergleichbar oder besser verträglich ist.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („UAWs“ mit Grad 3 oder 4 oder schwere UAWs) bezüglich der UAWs, die über alle Grade in mindestens 5% der Patientinnen in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)	Eribulin	TPC	Odds ratio vs. TPC	p-Wert [#]
		n (%)	n (%)	[95% KI] [#]	H0: OR=1
CSR E7389-G000-305 [5]	Patientinnen	N = 503	N = 247		
	Patientinnen mit UAWs ^a	474 (94,2%)	192 (77,7%)		
	Blut und lymphatisches System				
	Neutropenie	223 (44,3%)	49 (17,4%)	3,22 [2,25; 4,61]	<,0001
	Leukopenie	69 (13,7%)	14 (5,7%)	2,65 [1,46; 4,80]	0,0014
	Anämie	6 (1,2%)	6 (2,4%)	0,49 [0,13; 1,84] ^{##}	0,3360 ^{##}
	Gastrointestinal				
	Übelkeit	2 (0,4%)	7 (2,8%)	0,16 [0,01; 0,73] ^{##}	0,0147 ^{##}
	Verstopfung	1 (0,2%)	0 (0,0%)	-	
	Diarrhoe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
	Erbrechen	2 (0,4%)	2 (0,8%)	-	
	Stomatitis	2 (0,4%)	1 (0,4%)	-	
	Dyspepsie	1 (0,2%)	0 (0,0%)	-	
	Allgemein				
	Asthenie/Müdigkeit	38 (7,6%)	17 (6,9%)	1,11 [0,61; 2,00]	0,7401
	Pyrexie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
	Schleimhautentzündungen	5 (1,0%)	4 (1,6%)	0,60 [0,13; 3,10] ^{##}	0,6786 ^{##}
	Untersuchungsbefund				
	Gewichtsverlust	1 (0,2%)	1 (0,4%)	-	
	Augen				
	Lakrimation erhöht	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
	Metabolismus und Ernährung				
	Anorexie	1 (0,2%)	2 (0,8%)	-	
	Muskuloskelettal und Bindegewebe				
	Arthralgie/Myalgie	1 (0,2%)	1 (0,4%)	-	
	Muskelkrämpfe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
	Nervensystem				
	Periphere Neuropathie*	37 (7,4%)	3 (1,2%)	5,62 [2,01; 33,01] ^{##}	0,0002 ^{##}
	Kopfschmerzen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
	Dysgeusia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Haut oder subkutanes Gewebe				
Alopezie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	
Hand-Fuß Syndrom	1 (0,2%)	9 (3,6%)	0,07 [-; 0,39]##	0,0006##

a Unabhängig von der Anzahl UEs wird jeder Patient in jeder Zeile nur einmal gezählt. Ein Patient kann aber in mehreren Kategorien erscheinen. *periphere Neuropathie enthält Neuropathie peripher, Neuropathie, periphere Motor Neuropathie, Polyneuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und Parästhesie; + Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; #Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert für Häufigkeiten von mindestens 5 Patientinnen, berechnet auf Basis der Mantel-Haenszel Methode (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA);[\[17, Tabelle 14.3.1.7.3.1\]](#).

Im Folgenden soll näher auf die beiden UAWs eingegangen werden, die auch in der Ausprägung Grad 3 und 4 häufiger in der Eribulin-Gruppe als insgesamt unter den im TPC-Arm verwendeten Therapien auftraten, die periphere Neuropathie und die Neutropenie.

Periphere Neuropathie

In die Studie wurden auch Patientinnen mit vorbestehender Neuropathie bis einschließlich Grad 2 eingeschlossen. In der Studie wurde eine periphere Neuropathie in 35% (174/503) der Patientinnen der Eribulin-Gruppe als UE berichtet, davon waren 39 UEs (7,8%) Grad 3 und zwei UEs (0,4%) Grad 4 [17, Tabelle 14.3.1.7.2]. Der überwiegende Teil der Patientinnen konnte die Studienmedikation fortsetzen, nur 24 von 503 (4,8%) der Patientinnen beendeten die Studienbehandlung wegen der peripheren Neuropathie [17, Tabelle 14.3.1.3.1].

Die Studienbehandlung mit Eribulin wurde in 43 von 503 (8,5%) Patientinnen vorzeitig abgebrochen, verzögert oder reduziert [17, Tabelle 14.3.1.10.5]. Für Patientinnen mit Grad 3 oder 4 peripherer Neuropathie und Weiterbehandlung, verbesserte sich der Grad auf 2 oder kleiner in den späteren Zyklen nach verzögerter Behandlung oder reduzierter Dosis [17, Tabelle 14.4.4]. Für drei Patientinnen (0,6%) der Eribulin-Gruppe wurde eine periphere Neuropathie als SUE berichtet im Vergleich zu zwei Patientinnen (0,8%) in der TPC-Gruppe [17, Tabelle 14.3.1.4.1].

Analysen der UAWs relativ zur Dosis und Exposition mit Eribulin weisen auf eine kumulative Toxizität der peripheren Neuropathie hin, genauso wie für andere Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen. In den meisten Fällen wird die Neuropathie überwunden in Sinne einer Rückkehr zum Wert vor Behandlung oder darunter während oder nach dem Behandlungszeitraum [21].

Erwartungsgemäß werden einige der in der TPC-Gruppe verabreichten Behandlungen nicht mit der Entwicklung oder der Progression peripherer Neuropathien in Verbindung gebracht. In der TPC-Gruppe berichten nur Patientinnen periphere Neuropathien, die mit Vinorelbin, Capecitabin oder Taxanen behandelt wurden. Dabei zeigen die Taxane die höchste Rate an neu entwickelter oder Progression einer vorhandenen peripheren Neuropathie. Betrachtet man nur die Patientinnen, für die die Behandlung nach Wahl des Arztes Taxane war, so zeigt sich eine neu entwickelte oder eine Progression einer vorhandenen peripheren Neuropathie in der Eribulin-Gruppe in 17 von 72 (19,7%) Patientinnen, in der TPC-Gruppe in 9 von 38 (23,7%) Patientinnen [17 Tabelle 14.4.6].

Neutropenie

Die Inzidenz von Neutropenien insgesamt, inklusive Grad 1 und 2 Neutropenien, lag in der Eribulin-Gruppe bei 51,7% (260 von 503 Patientinnen) und in der TPC-Gruppe bei 29,6% (73 von 247 Patientinnen).

Die beobachteten Neutropenien waren reversibel und nicht kumulativ [23]. Der mittlere Zeitraum bis zum Nadir betrug in den ersten sieben Zyklen zwischen 12 und 14 Tage in der Eribulin-Gruppe und 8 bis 13 Tage in der TPC-Gruppe. Der mittlere Zeitraum bis zur Erholung von einer schweren Neutropenie ($<0,5 \times 10^9/l$) betrug in den ersten sieben Zyklen 7 bis 10 Tage in der Eribulin-Gruppe und 7 bis 10 Tage in der TPC-Gruppe [17, Tabelle 14.4.8]. Eine schwere Neutropenie kann mit dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden

Faktor (G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor) oder einem gleichwertigen Wirkstoff nach dem Ermessen des behandelnden Arztes und in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden [23]. G-CSF erhielten 89 von 503 (17,7%) Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und 19 von 247 (7,7%) in der TPC-Gruppe [17, Tabelle 15.1.7]. Neutropenie führte bei <1% der mit Eribulin behandelten Patientinnen zum Absetzen der Behandlung [17, Tabelle 14.3.1.3.1].

Laut Zulassungsbehörde impliziert die Häufigkeit der Grad 4 Neutropenien mit langer Dauer (> 7 Tage) keine generelle Notwendigkeit für eine Prophylaxe mit dem G-CSF. Auch wurden keine wichtigen neuen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Neutropenie identifiziert [21].

In der folgenden Tabelle sind die SUAWs berichtet, die in mindestens 1% der Patienten in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ („SUAWs“) bezüglich der SUAWs, die in mindestens 1% der Patienten in der Eribulin- oder TPC-Gruppe berichtet wurden, für die Sicherheitspopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
		Eribulin n (%)	TPC (alle*) n (%)	Odds ratio vs. TPC [95% KI] [#]	p-value [#] H0: OR=1
CSR E7389- G000-305 [5]	Patienten	N = 503	N = 247		
	Patienten mit SUAWs ^a	59 (11,7%)	17 (6,9%)		
	Fiebrige Neutropenie	21 (4,2%)	1 (0,4%)	7,32 [1,70; -]	0,0032
	Neutropenie	9 (1,8%)	0 (0,0%)	9,51 [0,98; -]	n.s.
	Asthenie/Müdigkeit	3 (0,6%)	4 (1,6%)	0,38 [0,05; 2,18]	0,3323
	Pyrexie	5 (1,0%)	1 (0,4%)	1,81 [0,27; -]	0,7165
	Diarrhoe	0 (0,0%)	3 (1,2%)	0,07 [-; 1,18]	n.s.

a Unabhängig von der Anzahl SUAWs wird jeder Patient in jeder Zeile nur einmal gezählt. Ein Patient kann aber in mehreren Kategorien erscheinen. *alle TPC (Vinorelbine, Gemcitabine, Capecitabine, Taxanes, Anthracyclines); ⁺ Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; [#]Post-hoc Analysis: Odds ratios, 95% KI und p-Wert berechnet auf Basis exakter Methoden (Software: NCSS 2007 (Hintze J (2006): NCSS, PASS, and GESS. NCSS. Kaysville, Utah, USA); n.s. = nicht signifikant; [\[17, Tabelle 14.3.1.5.2\]](#)

Zusammenfassung

Insgesamt entsprach das Toxizitätsprofil von Eribulin laut EPAR dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster, auch bezüglich der hämatologischen Effekte.

Zudem lässt sich sagen, dass periphere Neuropathien zu den bekannten Effekten von Anti-Tubulinen gehören. Die Inzidenz von Neuropathien in der Eribulin-Gruppe war höher als in der TPC-Gruppe insgesamt. Bei vergleichender Betrachtung mit Monotherapien aus der TPC-Gruppe, die ebenfalls mit Neuropathien assoziiert sind, zeigt sich hingegen eine vergleichbare Inzidenz. Weiterhin führte dieses aufgrund der Vorbehandlungen häufig schon zu Beginn der Behandlung vorliegende UE nur in einem relativ kleinen Prozentsatz zu Dosisreduktionen, Dosisverzögerungen, oder Abbrüchen der Behandlung.

Die beobachteten UE und SUE und deren Häufigkeit waren konsistent mit dem, was für Tubulin-aktive zytotoxische Behandlungen erwartet wird. Insbesondere kam es in der Eribulin-Gruppe trotz längerer Beobachtungszeit und längerer Expositionszeit zu vergleichbaren oder tendenziell eher geringeren Häufigkeiten hinsichtlich Studienabbrüchen aufgrund von (S)UEs und Todesraten.

Bezüglich der UEs wurden keine wichtigen Unterschiede zwischen Eribulin und den in der TPC-Gruppe gesamthaft eingesetzten Medikamenten beobachtet.

Eribulin besitzt in der indizierten Behandlungssituation eine angemessene Verträglichkeit mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

4.3.1.3.1 Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" – RCT

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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
E7389-G000-305 [17]	Die Studie enthält keine Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogener Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E7389-G000-305 [17]	Nicht beurteilbar, da die Studie keine Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthält.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Studie enthält keine Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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.

Für die Subgruppenanalysen der Primäranalyse sind in nachfolgender Tabelle die Anzahl der Patientinnen mit Ereignissen im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Patientinnen in der jeweiligen Subgruppe wiedergegeben. Ebenso werden die Überlebenszeiten in Tagen angegeben und die Hazard Ratio, die sich aus der Überlebenszeitanalyse ergibt.

Interaktionsterme wurden nicht berechnet, da das Studiendesign nicht darauf abzielte, Unterschiede zwischen den Interventionsarmen bezüglich der Subgruppen nachzuweisen. Die Ergebnisse sind auch aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der analysierten Patientinnen vorsichtig zu bewerten.

Tabelle 4-26: Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS Primäranalyse (ITT)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Primäranalyse (ITT) <i>Daten entnommen: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin-Gruppe	Kontrollgruppe	Eribulin-Gruppe	Kontrollgruppe	
Stratifizierungsfaktoren					
Geographische Region					
Nordamerika/Westeuropa/Australien	182/325	104/163	399	306	0,724 (0,568; 0,924)
Osteuropa	61/129	29/64	400	433	1,091 (0,697; 1,707)
Lateinamerika/ Südafrika/	31/54	15/27	338	283	0,908 (0,466; 1,769)
HER2 Status					
positiv	52/83	28/40	343	278	0,764 (0,473; 1,235)
negativ	199/373	111/192	403	319	0,807 (0,639; 1,020)
unbekannt	23/52	9/22	458	ND	0,971 (0,427; 2,209)
Vorherige Capecitabinbehandlung					
Ja	204/370	115/189	394	306	0,771 (0,612; 0,973)
Nein	70/138	33/65	408	365	0,943 (0,617; 1,443)
Demographische Charakteristika					
Altersgruppen					
< 40	22/34	11/17	302	332	1,185 (0,484; 2,901)
≥ 40 bis <65	200/380	109/180	402	308	0,760 (0,599; 0,964)
≥ 65	52/94	28/57	400	346	0,849 (0,513; 1,404)
Rasse					
weiß	249/470	136/233	400	326	0,788 (0,636; 0,975)
Nicht-weiß	25/38	12/21	288	272	1,322 (0,597; 2,926)
Rezeptorexpressionsstatus					
ER Status					
positiv	176/336	95/171	420	346	0,808 (0,626; 1,043)
negativ	85/243	49/72	311	236	0,781 (0,539; 1,132)
unbekannt	13/29	4/11	408	383	1,087 (0,323; 3,664)
PR Status					
positiv	136/254	71/123	421	339	0,791 (0,587; 1,066)
negativ	114/197	64/102	339	266	0,794 (0,577; 1,092)
unbekannt	24/57	13/29	408	383	0,855 (0,401; 1,824)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Primäranalyse (ITT) <i>Daten entnommen: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Eribulin-Gruppe	Kontroll-Gruppe	
Hormonrezeptor Status					
positiv	183/349	99/179	420	348	0,826 (0,642; 1,062)
negativ	75/124	44/63	301	223	0,663 (0,445; 0,987)
unbekannt	16/35	5/12	408	383	0,940 (0,316; 2,791)
Triple negativ Patientinnen					
Ja	53/93	35/51	288	213	0,708 (0,458; 1,095)
Erkrankungscharakteristik					
Viszerale oder nicht-viszerale Metastasierung					
Viszeral	233/413	129/211	379	308	0,771 (0,620; 0,960)
Nicht-viszeral	39/90	17/40	514	493	1,036 (0,563; 1,906)
Anzahl der involvierten Organe					
≤ 2	180/370	88/167	431	365	0,799 (0,616; 1,037)
> 2	92/133	58/84	281	207	0,812 (0,566; 1,165)
ECOG Status					
0	100/217	49/103	452	465	0,948 (0,666; 1,349)
1	138/244	75/126	365	303	0,781 (0,581; 1,049)
2	32/39	22/22	155	176	0,706 (0,373; 1,335)
Vorangegangene Chemotherapie					
Anzahl vorheriger Chemotherapien gesamt					
≤ 3	119/242	63/114	431	339	0,796 (0,579; 1,095)
> 3	154/264	84/139	379	309	0,838 (0,637; 1,101)
Anzahl vorheriger Chemotherapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs					
≤ 3	202/391	103/180	404	326	0,774 (0,606; 0,988)
> 3	72/117	44/73	355	304	0,899 (0,656; 0,993)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Primäranalyse (ITT) <i>Daten entnommen: Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	
Progression während Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin Inhibitoren					
Ja	34/60	15/31	373	444	1,291 (0,638;2,613)

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: Oestrogenrezeptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht darstellbar, wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse; PR: Progesteronrezeptor

Tabelle 4-27: Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS – Update-Analyse (ITT)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Update Analyse (ITT) <i>Daten entnommen: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010 [20]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	
Stratifizierungsfaktoren					
Geographische Region					
Nordamerika/Westeuropa/Australien	252/325	132/163	402	308	0,791 (0,639; 0,980)
Osteuropa	90/129	50/64	409	383	0,882 (0,620; 1,255)
Lateinamerika/ Südafrika/	44/54	21/27	282	340	0,719 (0,410; 1,260)
HER2 Status					
positiv	66/83	37/40	359	272	0,594 (0,389; 0,907)
negativ	285/373	151/192	409	319	0,849 (0,695; 1,036)
unbekannt	35/52	15/22	458	423	0,917 (0,481; 1,745)
Vorherige Capecitabinbehandlung					
Ja	291/370	154/189	395	308	0,787 (0,645; 0,961)
Nein	95/138	49/65	454	346	0,865 (0,617; 1,233)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Update Analyse (ITT) <i>Daten entnommen: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010 [20]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin- Gruppe	Kontroll- gruppe	Eribulin- Gruppe	Kontroll- gruppe	
Demographische Charakteristika					
Altersgruppen					
< 40	27/34	11/17	304	439	1,247 (0,533; 2,913)
≥ 40 bis <65	281/380	152/180	407	308	0,724 (0,591; 0,886)
≥ 65	78/94	40/57	421,5	346	1,208 (0,783; 1,864)
Rasse					
Weis	352/470	185/233	409	324	0,794 (0,662; 0,952)
Nicht-Weis	34/38	18/21	278	272	1,322 (0,702; 2,746)
Rezeptorexpressionsstatus					
ER Status					
positiv	251/336	136/171	427	339	0,811 (0,652; 1,007)
negativ	115/243	59/72	308	236	0,842 (0,603; 1,176)
unbekannt	20/29	8/11	478	385	0,911 (0,354; 2,346)
PR Status					
positiv	189/254	104/123	420	331	0,728 (0,566; 0,936)
negativ	160/197	80/102	339	266	0,865 (0,653; 1,144)
unbekannt	37/57	19/29	478	385	1,015 (0,532; 1,940)
Hormonrezeptor Status					
positiv	259/349	149/179	430	340	0,794 (0,642; 0,982)
negativ	104/124	51/63	291	223	0,827 (0,577; 1,187)
unbekannt	23/35	9/12	478	384	0,838 (0,347; 2,023)
Triple negativ Patientinnen					
Ja	77/93	41/51	289	213	0,889 (0,598; 1,323)
Erkrankungscharakteristik					
Viszerale oder nicht-viszerale Metastasierung					
Viszeral	324/413	172/211	390	308	0,780 (0,646; 0,942)
Nicht-viszeral	60/90	28/40	489	415,5	1,081 (0,661; 1,768)
Anzahl der involvierten Organe					
≤ 2	271/370	123/167	431	356	0,843 (0,677; 1,049)
> 2	113/133	77/84	281	206,5	0,743 (0,539; 1,024)

Subgruppenanalysen gemäß dem im Studienprotokoll vorgesehenen Charakteristika Update Analyse (ITT) <i>Daten entnommen: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010 [20]</i>					
	Ereignisse/Anzahl Subgruppe		Gesamtüberleben, Tage; Median		Hazard Ratio (95% KI)
	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	Eribulin-Gruppe	Kontroll-gruppe	
ECOG Status					
0	147/217	73/103	496	465	0,945 (0,704; 1,269)
1	198/244	105/126	365	303	0,796 (0,622; 1,019)
2	36/39	22/22	155	176.5	0,706 (0,873; 1,335)
Vorangegangene Chemotherapie					
Anzahl vorheriger Chemotherapien gesamt					
≤ 3	176/242	87/114	431	331	0,825 (0,631; 1,079)
> 3	208/264	115/139	390	316	0,805 (0,695; 1,020)
Anzahl vorheriger Chemotherapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs					
≤ 3	286/391	140/180	420	326	0,791 (0,643; 0,973)
> 3	100/117	62/73	373	306	0,853 (0,606; 1,202)
Progression während Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin Inhibitoren					
Ja	51/60	26/31	384	444	1,258 (0,714; 2,216)

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: Oestrogenrezeptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht darstellbar, wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse; PR: Progesteronrezeptor

Die Subgruppenanalysen können größtenteils die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich des Gesamtüberlebens bestätigen. Die Ergebnisse aus der update Analyse unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Die Auswertung der Vergleiche in den vorab bestimmten Subgruppen erfolgte wie die Primäranalyse mittels eines Cox Modells. Dieses sah nicht vor, Interaktionen auszuwerten. Allerdings spiegeln die Konfidenzintervalle der Hazard Ratios für die Vergleiche zwischen den Studienarmen in den Subgruppen nur in wenigen Subgruppen deutlich signifikante Unterschiede wieder (Geographische Region: Nordamerika/Westeuropa/Australien, Vorherige Capecitabinbehandlung: Ja, Altersgruppe: ≥ 40 bis <65, Rasse: wei ß, Hormonrezeptor Status: negativ, Anzahl vorheriger Chemotherapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs: ≤ 3 und > 3). Alle anderen Hazard Ratios zeigen zwar auch

einen Unterschied an, die Konfidenzintervalle zeugen jedoch von keinen signifikanten Unterschieden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen zusammengefasst:

Für die Analyse nach dem Ort des Studienzentrums ergibt sich für die Eribulingruppe ein deutlicher Vorteil in der Region Nordamerika/ Westeuropa/Australien, allerdings nicht deutlich für die anderen Regionen (Osteuropa und Lateinamerika/Südafrika).

Ein HER2 positiv Status scheint für Patientinnen in beiden Studienarmen im Vergleich zum HER2 negativ Status mit einer kürzeren Überlebenszeit einherzugehen. Allerdings zeigt die Hazard Ratio für einen HER2 positiv Status im Vergleich zu einem HER2 negativ Status in beiden Analysen einen geringen Vorteil an.

Patientinnen, mit einer vorherigen Capecitabinbehandlung zeigen einen größeren Effekt als Patientinnen ohne vorherige Capecitabinbehandlung.

In den Analysen zum Rezeptorexpressionsstatus zeigt sich bei allen Patienten mit einem positiven Status (ER,PR, ER und PR, triple negativ) ein Vorteil für die Eribulin behandelten Patientinnen im Vergleich zu den Patientinnen, die die Kontrollbehandlung erhielten.

Die Behandlung mit Eribulin scheint bei Patientinnen, die viszerale Metastasen aufweisen, einen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe bezüglich des Überlebens anzuzeigen. Auch Patientinnen, die sich gemäß der ECOG in einem schlechteren Allgemeinzustand befinden, zeigen einen Trend eines Überlebensvorteils, sofern sie mit Eribulin behandelt wurden.

Für die Anzahl der vorherigen Behandlungen zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse, dass bei intensiveren Vorbehandlung die Überlebensvorteile in der Eribulin-Gruppe geringer werden. Hatten die Patientinnen eine Progression der Erkrankung während einer Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin Inhibitoren, zeigt, sich dass die Kontrollgruppe eine längere Überlebenszeit aufweist. Das Ergebnis ist allerdings sehr unsicher, da die Fallzahl dieser Subgruppe sehr gering ist.

Aufgrund der teilweise geringen Fallzahlen lassen die Ergebnisse keine validen Aussagen zu Unterschieden in der Patientenpopulation zu.

Aufgrund der Forderung nach einer Subgruppenanalyse der Capecitabin vorbehandelten Patientinnen seitens der Zulassungsbehörden werden Ergebnisse hierzu dargestellt [\[24, Frage 58\]](#).

Die Zulassungsbehörde erforderte speziell eine erweiterte Analyse von Capecitabin naiven Patientinnen im Vergleich zu Capecitabin vorbehandelten Patientinnen, da im Studienbericht die Hazard Ratios der Analysen zwischen den Behandlungsgruppen bei Capecitabine naiven Patientinnen und Capecitabine vorbehandelten Patientinnen Unterschiede zeigten

(Capecitabine vorbehandelt: 0,771, 95 % KI: 0,612, 0,973; Capecitabine naive: 0,943, 95 % KI: 0,617, 1,443).

Die Subgruppenanalysen waren präspezifiziert, aber nicht für die Stichprobenplanung berücksichtigt. In den Subgruppenanalysen der Primäranalyse wurden überwiegend Punktschätzer für das Hazard Ratio im Bereich des Schätzers für die Gesamtpopulation gefunden. In einigen Subgruppen war der Effekt nicht so stark wie über alle Patientinnen, allerdings liegt im überwiegenden Teil der Analysen der Punktschätzer unterhalb der 1. Ausnahmen sind sehr kleine Subgruppen wie z.B. die Unter-40jährigen oder nicht-weiße Patientinnen, in denen die Punktschätzer für das Hazard Ratio leicht oberhalb der 1 liegen aber die 95% Konfidenzintervall deutlich die 1 einschließen.

In der Update Analyse zeigt sich ein sehr ähnliches Bild. Allerdings finden sich durch die höhere Anzahl an Ereignissen engere Konfidenzintervalle im Vergleich zur Primäranalyse.

Die mediane Dauer des Überlebens betrug in der ITT Population bei Capecitabin vorbehandelten Patientinnen in der Eribulin Gruppe 395 Tage (95 % KI: 355; 421) und in der Kontrollgruppe 308 Tage (95 % KI: 235; 356). Bei Capecitabin naiven Patientinnen betrug die mediane Dauer des Überlebens in der in der Eribulin Gruppe 454 Tage (95 % KI: 346; 556) und in der Kontrollgruppe 346 Tage (95 % KI: 304; 535).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Primäranalyse und update Analyse des Gesamtüberlebens für die Subgruppen bezüglich vorangegangener Capecitabinbehandlung (ITT); [24].

Capecitabine Behandlungsstatus		Capecitabin vorbehandelt				Nicht Capecitabin vorbehandelt			
		Primäranalyse 05/2009		Update Analyse 03/2010		Primäranalyse 05/2009		Update Analyse 03/2010	
Behandlungsgruppe		Eribulin N = 370	TPC N =189	Eribulin N = 370	TPC N =189	Eribulin N = 138	TPC N= 65	Eribulin N = 138	TPC N= 65
Anzahl der verstorbenen Patientinnen, N (Ereignisrate, %)		204 (55,1)	115 (60,8)	291 (78,6)	154 (81,5)	70 (50,7)	33 (50,8)	95 (68,8)	49 (75,4)
Gesamt- überleben	Tage, Median (95 % KI)	394 (355, 434)	306 (235, 348)	395 (355, 421)	308 (235, 356)	408 (338, 559)	365 (304, ND)	454 (346, 556)	346 (304, 535)
	Stratifizierter Log-Rank Test, p-Wert	0,028		0,018		0,787		0,421	
1-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)		0,54 (0,49, 0,595)	0,42 (0,35, 0,50)	0,54 (0,49, 0,59)	0,42 (0,35, 0,49)	0,53 (0,44, 0,63)	0,47 (0,34, 0,61)	0,55 (0,47, 0,64)	0,46 (0,34, 0,58)
2-Jahres Überlebensrate, Anteil (95 % KI)		0,22 (0,14; 0,23)	0,25 (0,15; 0,34)	0,20 (0,16; 0,25)	0,19 (0,13; 0,25)	0,24 (0,10; 0,37)	ND (ND, ND)	0,265 (0,18; 0,35)	0,21 (0,10; 0,32)
Hazard Ratio: Eribulin/TPC* (95% KI)		0,771 (0,612; 0,973)		0,787 (0,645; 0,961)		0,943 (0,617; 1,443)		0,865 (0,606; 1,233)	

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; HR: Hazard ratio; ITT: intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht darstellbar, wegen zu geringer Zahl an Ereignissen; TPC: Treatment of Physician's Choice

*HR berechnet basierend auf einem Cox Regressionsmodell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt

Aufgrund der Forderung nach einer Subgruppenanalyse der Taxan refraktären Patientinnen seitens der Zulassungsbehörden werden Ergebnisse hierzu dargestellt [24, Frage 59].

Obwohl nur die Subgruppe der Taxan refraktären und Taxan nicht-refraktären Patientinnen angefordert wurde, wurde in der Antwort des pharmazeutischen Unternehmers die Analyse zu allen Subgruppen zu einer vorangegangenen Behandlung mit ungenügender Antwort widergegeben. Deswegen werden in [Tabelle 4-28](#) alle Ergebnisse wiedergegeben. In allen Subgruppen refraktär oder nicht refraktär zu einer vorangegangenen Behandlung zeigen sich Unterschiede, die aber nicht alle signifikant sind. Für Taxan refraktäre Patientinnen zeigen sich laut der Konfidenzintervalle des Hazard Ratios numerisch keine signifikanten

Unterschiede (0,90 (95 %: 0,71; 1,14)), wohl aber für die Subgruppe der Taxan refraktären Patientinnen (0,73 (95 %: 0,56; 0,96)). Es wird aber angenommen, dass die Ergebnisse zwischen refraktären und nicht-refraktären Patientinnen aufgrund der nicht gepowerten Subgruppenanalyse tatsächlich nicht weit auseinander liegen.

Tabelle 4-29: Gruppenvergleich des Gesamtüberlebens bezogen auf Art und Resistenz auf vorangegangene Therapien [24].

Subgruppe refraktär ja/nein	HR (95 % KI)	Median, Tage	
		Eribulin	TPC
Alle Patientinnen Ja	0,81 (0,68; 0,96)	403	321
Anthrazyklin Nein	0,77 (0,62; 0,96)	420	321
Ja	0,88 (0,65; 1,20)	320	324
Taxan Nein	0,73 (0,56; 0,96)	470	326
Ja	0,90 (0,71; 1,14)	348	316
Capecitabin Nein	1,01 (0,76; 1,34)	403	365
Ja	0,73 (0,59; 0,91)	402	256
Anthrazyklin, Taxan und Capecitabin Nein	0,96 (0,52; 1,78)	458	388
Ja	0,81 (0,67; 0,97)	394	321
Vinorelbin Nein	0,85 (0,69; 1,05)	434	346
Ja	0,58 (0,41; 0,82)	351	190,5
Gemcitabin Nein	0,84 (0,69; 1,02)	419	332
Ja	0,76 (0,51; 1,13)	343	193

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Da nur eine Studie bewertet wird, erübrigt sich die Durchführung einer Metaanalyse.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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 Studie erreichte ihren primären Endpunkt nach Eintreten von 422 Todesfällen (entsprechend einem Anteil von 55% verstorbener Patientinnen). Damit war in der Eribulin-Gruppe das Gesamtüberleben statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe, die die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig abbildet. Die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (HR 0,809, 95 % KI: 0,660; 0,991, $p=0,041$) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate). Dieses Ergebnis wurde nach Auftreten von 589 Ereignissen (77 % der Patientinnen verstorben) bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805, 95 % KI: 0,677; 0,958, nominal $p=0,014$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Subgruppenanalysen bezüglich der Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung zeigten ein signifikant längeres Gesamtüberleben in der geographischen Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Australien) unter der Behandlung mit Eribulin als mit TPC (Median 13,1 Monate (95 % KI: 11,8; 14,9) und 10,1 Monate (95 % KI: 8,4; 10,9)). Die Hazard Ratio für Patientinnen der geografischen Regionen 2 ($N=193$; HR 1,09, 95 % KI 0,70; 1,71) und 3 ($N=81$; HR 0,91, 95 % KI 0,47; 1,78) waren nahe 1. Die geographische Region 2 umfasst Osteuropa, Russland und die Türkei, die geographische Region 3 Lateinamerika und Südafrika.

Da weitere Subgruppenanalysen von den Zulassungsbehörden angefordert wurden, deren Ergebnisse auch in der Fachinformation von Eribulin wiedergegeben werden, werden diese hier dargestellt.

Der positive Effekt auf das Gesamtüberleben wurde sowohl in der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientengruppe als auch in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe festgestellt. Obwohl die Werte der Primäranalyse einen Unterschied zwischen Capecitabin vorbehandelten Patientinnen und naiven Patientinnen annehmen lassen, zeigt sich aber in der update Analyse für das Gesamtüberleben ein deutlicher Überlebensvorteil für die Eribulin-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe, mit einer HR von 0,787 (95 % KI: 0,645; 0,961), als auch in der Gruppe der nicht mit

Capecitabin vorbehandelten Patienten mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95 % KI: 0,606; 1,233).

Der positive Effekt auf das Gesamtüberleben wurde in einer post-hoc Analyse sowohl bei der taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientinnengruppe festgestellt. Bei der update Analyse betrug die Hazard Ratio für Eribulin Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe 0,90 (95 % KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei den taxan-refraktären Patientinnen und 0,73 (95 % KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patientinnen.

Zum sekundären Endpunkt Verträglichkeit ergeben sich für Eribulin im Vergleich zu TPCs folgende Ergebnisse:

Das UE Profil von Eribulin in dieser Studie war konsistent mit dem früherer Studien mit Eribulin. Das am häufigsten berichtete UE war Neutropenie, das am häufigsten zum frühzeitigen Abbruch führende UE war periphere Neuropathie. Die Mehrheit der UEs war nach CTCAE Kriterien Grad 1 oder 2, mit Ausnahme der Neutropenien.

4,0% der Patientinnen in der Eribulin Gruppe und 7,7% der Patientinnen in der TPC Gruppe verstarben unter Studienbehandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach letzter Studienbehandlung. Darin eingeschlossen sind Patientinnen mit Progression der Erkrankung. Ebenso war der Anteil der Patientinnen mit UE mit tödlichem Ausgang (einschließlich Patientinnen mit Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Studienbehandlung) in der Eribulin Gruppe mit 4,0% (20/503) niedriger als in der TPC Gruppe (7,3%, 18/247).

SUEs wurden von 25% (126/503) der Eribulin-behandelten Patientinnen und von 26% (64/247) der TPC-behandelten Patientinnen berichtet.

UEs, die zum vorzeitigen Abbruch der Studie geführt haben, wurden von 13,3% (67/503) der mit Eribulin-behandelten Patientinnen und von 15,4% (38/247) der TPC-behandelten Patientinnen berichtet. Dabei wurde am häufigsten eine periphere Neuropathie als Grund für den Abbruch der Studienbehandlung berichtet (24/503 (4,8%) in der Eribulin-Gruppe und 3/247 (1,2%) der TPC-behandelten Patientinnen).

UAWs wurden für 474 von 503 (94,2%) der Eribulin-behandelten und in 192/247 (77,7%) der TPC-behandelten Patientinnen gemeldet.

Als bedeutsamere UAW (UAW mit Grad 3 oder 4 oder als schwer eingestufte UAW) wurden die Neutropenie, Leukopenie, periphere Neuropathie und Asthenie/Müdigkeit mit einer Häufigkeit von mindestens 5% in einer Gruppe berichtet. Die Inzidenzen für Asthenie /Müdigkeit unterschieden sich nicht (7,6% in der Eribulin-Gruppe vs. 6,9% in der TPC-Gruppe), dafür wurden mehr Neutropenien (44,3% vs. 17,4%), Leukopenien (13,7% vs. 5,7%) und periphere Neuropathien (7,4% vs. 1,2%) berichtet.

Die SUAUs traten in 59 von 503 (11,7%) in der Eribulin-Gruppe und 17/247 (6,9%) in der TPC-Gruppe auf. Die Todesfälle lagen in beiden Gruppen bei etwa einem Prozent. Die SUAUs mit Inzidenzen $\geq 1\%$ waren in der Eribulin -Gruppe fiebrige Neutropenien (21/503,

4,2%) gefolgt von andere Neutropenien (9/503, 1,8%) und Pyrexie in 5/503 (1%). In der TPC-Gruppe traten Asthenie/Müdigkeit (4/247, 1,6%) und Diarrhoe (3/247, 1,2%) in mindestens 1% der Patientinnen auf. Bei diesen Angaben ist berücksichtigen, dass die in der TPC-Gruppe eingesetzten Chemotherapeutika (und Hormontherapien) sich jeweils durch z.T. sehr unterschiedliche, spezifische Verträglichkeitsprofile auszeichnen. Für die TPC-Gruppe ergibt sich nur eine über alle Medikamente der TPC-Gruppe "gepoolte Verträglichkeit", die nicht mit der einzelner Medikamente der TPC-Gruppe übereinstimmen muss.

Periphere Neuropathien gehören zu den bekannten Effekten von Anti-Tubulinen. Die Inzidenz von Neuropathien in der Eribulin-Gruppe war höher als in der TPC-Gruppe insgesamt. Bei vergleichender Betrachtung mit einzelnen Therapien aus der TPC-Gruppe, die ebenfalls mit Neuropathien assoziiert sind, zeigt sich erwartungsgemäß eine vergleichbare Inzidenz. Weiterhin führte dieses aufgrund der Vorbehandlungen häufig schon zu Beginn der Behandlung vorliegende UE nur in einem relativ kleinen Prozentsatz zu Dosisreduktionen, Dosisverzögerungen, oder Abbrüchen der Behandlung.

Wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität sowie der Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten wurde die EMBRACE Studie unverblindet durchgeführt, so dass eine Über- (oder Unterschätzung) der UE Raten in der Eribulin-Gruppe im Vergleich zu den wohlbekannten aktiven Kontrollmedikationen in der TPC-Gruppe nicht auszuschließen ist. Daher ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit als hoch einzustufen.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern

- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 relevant

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 relevant

4.3.2.1.4 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.

Tabelle 4-30: 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

4.3.2.1.4.1 <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.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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 relevant

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

Tabelle 4-32: 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-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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 relevant

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 4-34: 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 relevant

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.*

Nicht relevant

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.

4.3.2.1.4.2 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 [4.3.1.1](#).

Nicht relevant

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für den Studienpool identifiziert.

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-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in [Anhang 4-G](#). 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-G](#).

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht relevant

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 relevant

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.

Der hier folgende Abschnitt wird nicht zu einem Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

Da die klinische Wirksamkeit von Eribulin im Zulassungsverfahren auch mittels zweier Phase II Studien unterstützt wurde, die beispielsweise auch in der Fachinformation von Halaven und dem EPAR erwähnt bzw. beschrieben sind, werden diese hier kurz hinsichtlich

ihrer Methodik, ihrer Studienpopulation, ihrer Endpunkte und ihrer Ergebnisse als weitere Information dargestellt.

Phase II Studien

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Eribulin liegen neben der Phase III Studie - G000-305 zwei Phase II Studien vor, die hier ergänzend kurz dargestellt werden. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht randomisierte einarmige Studien. Wegen ihrer, verglichen mit einem RCT geringeren Evidenz werden sie nur ergänzend als Information zur klinischen Wirksamkeit berichtet. Angaben, Berichte und Publikationen zu den Studien sind im Modul 5 angehängt. Es sei darauf verwiesen, dass es bei der Bewertung der Wirksamkeit von Krebsmedikamenten üblich ist, auch Studienergebnisse von einarmigen Studien heranzuziehen, wie in der „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ der European Medicines Agency (EMA) beschrieben ist [13].

Die Studie von **Cortes et al. 2010** ist eine multizentrische Studie (E7389-G000-211) mit nur einem Studienarm [11]. Primärer Endpunkt der Studie war die Wirkung und Sicherheit von Eribulin bei Patientinnen (299) mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Sekundäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Zusammenhänge von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Eribulin. Die Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, mussten zuvor bereits mit einem Anthrazyklin, Taxan und Capecitabin behandelt worden sein. Nach der letzten chemotherapeutischen Behandlung sollte innerhalb von 6 Monaten eine Tumorprogression nachgewiesen worden sein. Die Verabreichung von 1,23 mg Eribulin/m² (entsprechend 1,4 mg Eribulinmesylat/m²) erfolgte als 2-5 Minuten dauernde intravenöse Injektion/Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus bis zur Tumorprogression oder einem Behandlungsabbruch. In jedem zweiten Zyklus beurteilte man den Tumor nach den modifizierten Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)-Kriterien mittels Auswertung radiologischer Untersuchungen durch unabhängige Experten.

Die Patientinnen waren intensiv mit durchschnittlich vier Chemotherapie-Schemata vorbehandelt. 63 % hatten eine ECOG-Punktezahl (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von 1 oder 2, 71 % waren Östrogen- oder Progesteron-Rezeptor positiv, 11 % positiv für HER2 und bei 21 % war der Tumor negativ für alle drei Rezeptoren.

Die Gesamt-Tumoransprechrates belief sich auf 9,3 % nach unabhängiger Beurteilung und 14,1 % nach Urteil der Studienärzte. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 4,2 Monate, das mittlere progressionsfreie Überleben 2,6 Monate und das mittlere Gesamtüberleben 10,4 Monate. Bei 47 % der Patientinnen hatte sich die Krankheit stabilisiert und der Anteil der Patientinnen mit klinischem Nutzen (Ansprechen + stabile Krankheit während ≥ 6 Monaten) lag gemäß unabhängiger Beurteilung bei 17,1 %.

Die Ansprechrates war bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen höher (11 %) und bei dreifach Rezeptor-negativer Krankheit geringer (2 %). Ein Ansprechen auf Eribulin

beobachtete man bei Patientinnen, die sich als refraktär auf eine Behandlung mit einem Anthrazyklin, Taxan, Capecitabin, Gemcitabin oder Vinorelbin erwiesen hatten.

Explorativ wurde in dieser Studie auch die Lebensqualität mittels der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) C30 (Version 3) Quality of Life Fragebögen, mittels des ECOG Performance Status, der Visual Analog Scale of Pain (VASPI) und anhand der Einnahmemenge von Schmerzmitteln gemessen. Die Analyse der erfassten Quality of Life Parameter zeigte, dass die Patientinnen keine Verschlechterung der Lebensqualität durch die Therapie erfuhren. Insbesondere bei Ansprechen des Tumors auf die Therapie zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität, während sich eine Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten zeigte, bei denen der Tumor progredient war. D. h. auch in diesem umfangreich vorbehandelten Patientenkollektiv musste der Therapieerfolg nicht mit einer erhöhten Toxizität und somit einer abnehmenden Lebensqualität in Abwägung gestellt werden.

Die Studie von **Vahdat et al. 2009** ist ebenfalls eine multizentrische Phase-II-Studie (E7389-A001-201) (E7389-G000-211) mit nur einem Studienarm zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eribulin und zur Untersuchung der Lebensqualität der Patientinnen. Eingeschlossen in die Studie waren 103 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs [12]. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine vorausgegangene Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan.

Eribulin wurde als 2-5 Minuten dauernde i. v. Infusion in der Dosierung 1,23 mg Eribulin mg/m² an den Tagen 1, 8, und 15 eines 28-tägigen Zyklus gegeben (n=70). Da häufig Verspätungen in der Applikation, Reduzierungen der Dosis oder Auslassungen auf Grund einer Neutropenie am Tag 15 stattfand, wurde das Protokoll verändert und eine zweite Gruppe von Patienten gebildet (n=33), um ein alternatives Protokoll zu testen. Eribulin wurde dann am Tag 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus mit der gleichen Dosis von 1,23 mg/m²) als i. v. Infusion über eine Dauer von fünf Minuten gegeben. Insgesamt waren 104 Patienten eingeschlossen. 103 erhielten eine Behandlung und 87 wurden in die Per-Protokoll Population eingeschlossen. Die Patientinnen waren umfangreich vorbehandelt. Als Median wurde eine Häufigkeit von vier vorausgegangenen Chemotherapien angegeben (Spannweite 1-11). Patientinnen in der 28-Tage Kohorte erhielten 2,5 Zyklen mit Eribulin (Median) im Vergleich zu 4 Zyklen (Median) der 21-Tage Kohorte. Der primäre Endpunkt war die Objektive Responserate. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, aber auch die Lebensqualität.

In der Per-Protokoll Population betrug die Gesamt-Ansprechquote bei unabhängiger Beurteilung 11,5 % (95 % KI 5,7-20,1 %) und die mittlere Dauer des Ansprechens 5,6 Monate. Auch hier gab es einen großen Anteil an Patientinnen mit Stabilisierung. In den Kohorten mit 28-tägigem bzw. 21-tägigem Chemotherapiezyklus war die Ansprechrare 10,2 % bzw. 14,3 %. Der Anteil mit klinischem Nutzen (Ansprechen + stabile Krankheit ≥ 6 Monate) lag bei insgesamt 17,2 %, das mittlere progressionsfreie Überleben dauerte 2,6 Monate und das mittlere Gesamtüberleben 9 Monate. Die vom Studienarzt festgestellte Ansprechrare betrug in der ITT Population 16,5 % (95 % KI 9,9-25,1 %).

Der obige Abschnitt zu Phase II Studien wird nicht zu einem Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen.

Patientenpräferenzen

Weiterhin wurde in einer orientierenden Literaturrecherche nach Studien gesucht, die Präferenzen von Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht haben. Diese Studien sollten zur weiteren Einordnung des klinischen Nutzens der Verlängerung des Gesamtüberlebens herangezogen werden. Allerdings konnte aus der orientierenden Literaturrecherche keine Studie identifiziert werden, die Präferenzen in einer Studienpopulation mit weit fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen untersucht hat. Aus einer Handrecherche konnte der Hinweis auf eine Studie von Sheik-Yousouf 2010 gewonnen werden, die jedoch nur als Abstract veröffentlicht ist [25]. Eine Vollpublikation liegt nach Aussage des Letztautors des Abstracts (Anfrage an den Autor) nicht vor. In dieser Studie wurden klinische Endpunkte bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs auf ihre Bedeutung bei Patienten und Ärzten untersucht. Die Aussagen des Abstracts sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da sich aus dem Abstract keine Einschätzung der methodischen Qualität der Studie machen lässt.

Die hier dargestellten Informationen wurden lediglich als weitere Information eingefügt. Da sie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, sind die folgenden Untergliederungspunkte nicht relevant.

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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht relevant

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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 relevant

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 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 relevant

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.

Nicht relevant

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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 relevant

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 relevant

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.

Die EMBRACE Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [18, 26]. Die Studienqualität ist, auch unter Berücksichtigung eines möglichen (als gering eingestuften) Verzerrungspotentials aufgrund der fehlenden Verblindung als sehr gut anzusehen, da der primäre Endpunkt (Gesamtüberleben) subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das Gesamtüberleben (Overall Survival) ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i.d.R. ein herausragendes Therapieziel [8]. Weitere Verzerrungspotentiale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden und eine Sicherstellung der verdeckten Zuteilung der Patientinnen zu den Studienarmen erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse. Auch wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (erweitertes Cox Modell und per Protokoll

Population Auswertung), um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Alle Subgruppenanalysen wurden vorab definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Zusätzliche Subgruppenanalysen sind auf Anfrage der Zulassungsbehörden durchgeführt worden und entsprechend gekennzeichnet und dargestellt. Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung des untersuchten patientenrelevanten Endpunkts OS zeigt ebenso kein Verzerrungspotential, das die Aussagekraft der Studie mindert.

Der Endpunkt „Verträglichkeit“ wurde vorab definiert und als sekundärer Endpunkt nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt. Der Endpunkt wurde deskriptiv ausgewertet wie zuvor im statistischen Analyseplan beschrieben. Zusätzlich wurde zur Konsistenzprüfung des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen post-hoc die annualisierte Ereignisrate berechnet. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse. Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen wurden für den Endpunkt „Verträglichkeit“ nicht durchgeführt. Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung des untersuchten patientenrelevanten Endpunkts Verträglichkeit zeigt wegen der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotential für eine Über- und Unterschätzung der Inzidenzraten. Allerdings liegen die beobachteten Raten im Rahmen dessen, was für derartige Behandlungen erwartet wird, so dass die Aussagekraft der Studie nicht gemindert ist.

Da das Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie entspricht, ein sehr geringes Verzerrungspotential besteht und mit dem Gesamtüberleben ein patientenrelevanter primärer Endpunkt abgebildet wird, kann von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Mit einer umfassenden Literaturrecherche in relevanten Literaturdatenbanken und in Studienregistern als auch einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt, dass keine abgebrochene Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Auch das Vorliegen nur einer Phase III Studie für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Eribulin schränkt diese hohe Ergebnissicherheit nicht ein, da die besonderen Anforderungen an die Studie und deren Ergebnisse wie von der EMA [13] und vom IQWiG [7] für einen Beleg gestellt, erfüllt sind. Die interne Validität ist wie in Modul 4 dargestellt gegeben, die externe Validität wird durch das Studiendesign der EMBRACE Studie, insbesondere mit der realitätsnahen Vergleichstherapie „Treatment of Physicians’s Choice“, und der ebenfalls der Realität entsprechenden recht breit gefassten Einschlusskriterien (vorbestehende Neuropathien erlaubt, etc.) für die Studienpopulation gewährleistet und ermöglicht so die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag.

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. 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):

- 1. erheblicher Zusatznutzen*
- 2. beträchtlicher Zusatznutzen*
- 3. geringer Zusatznutzen*
- 4. nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- 5. kein Zusatznutzen belegbar*
- 6. 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 EMBRACE Studie ist eine randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische, klinische Phase III-Studie. Untersucht wurden Frauen, die an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt waren, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Eribulin oder auf die Behandlung, die der behandelnde Arzt vorschlug, randomisiert. Die Wahl des Arztes konnte jede Chemotherapie, verabreicht als Monotherapie, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie entsprechend der lokalen Praxis, sein. Die Behandlung nach Wahl des Arztes wurde jeweils vor Randomisierung festgelegt.

In der Kontrollgruppe erhielten Patientinnen 25 % der Patientinnen Vinorelbin, 19 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 15 % ein Taxan, 10 % ein Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien (einschließlich 5-Fluorouracil) und 4 % der Patientinnen eine Hormontherapie. Somit ist die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie

vollständig durch die Kontrollgruppe abgebildet. Die Studie zeigt eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit und erbringt den Nachweis eines Zusatznutzens für die in der Fachinformation bestimmte Zielpopulation: „Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ Zudem entspricht die in der Studie angewandte Dosierung der in der Fachinformation indizierten Dosierung. Damit deckt die Studie die Zielpopulation, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, sehr genau ab.

Die zur Auswertung und hier präsentierten vorgesehenen Endpunkte der Studie (OS, Verträglichkeit) sind patientenrelevante Endpunkte. Die Analysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Eribulin Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe an, deren Evidenz aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotentials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als sehr hoch anzusehen ist. Die Ergebnisse von vorab bestimmten und begründet ausgewählte post hoc Subgruppenanalysen unterstreichen ebenso wie Sensitivitätsanalysen den Nachweis eines Überlebensvorteils unter der Behandlung von Eribulin im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um **75 Tage/2,5 Monate** verglichen mit der Kontrollgruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate) (HR: 0,809; 95%-KI: 0,660; 0,991; p=0,041) nach Eintreten von einer vorab definierten Anzahl von 422 Todesfällen (entsprechend eines Anteils von 55 % verstorbener Patientinnen). Dieses Ergebnis wurde nach Auftreten von 589 Ereignissen bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median 403 Tage/13,2 Monate) um **82 Tage/2,7 Monate** (HR: 0,805; 95%-KI: 0,677; 0,958; p=0,014) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Aufgrund des Studiendesigns, der Studienqualität und des verwendeten patientenrelevanten primären Endpunkts, dem Gesamtüberleben liegt eine hohe Ergebnissicherheit und damit ein Beleg eines erheblichen Zusatznutzens vor.

Das Toxizitätsprofil von Eribulin entsprach laut EPAR dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster, auch bezüglich der hämatologischen Effekte. So wurden bezüglich der UEs keine wichtigen Unterschiede zwischen Eribulin und den in der TPC-Gruppe gesamthaft eingesetzten Medikamenten beobachtet. Insgesamt besitzt Eribulin in der indizierten Behandlungssituation eine angemessene Verträglichkeit mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Für den sekundären Endpunkt Verträglichkeit ist kein Zusatznutzen belegbar. Dafür liegt aufgrund des hohen Verzerrungspotentials lediglich ein Hinweis vor.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin kann für die Verträglichkeit von Eribulin nicht noch zusätzlich untermauert werden, wird davon aber auch nicht eingeschränkt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist kein Zusatznutzen belegbar. Die Wahrscheinlichkeit kann nicht bewertet werden, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie nicht untersucht wurde und deshalb keine Daten für diesen Endpunkt vorliegen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Eribulin kann daher nicht durch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch zusätzlich untermauert werden.

Das Ergebnis der in Modul 3 dargestellten orientierenden Literaturrecherche zeigt, dass die EMBRACE-Studie der einzige RCT ist, der eine Monotherapie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat.

Somit ist Eribulin der einzige Wirkstoff mit belegtem erheblichen Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel für die Patienten nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie.

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.

Tabelle 4-39: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Erheblicher Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht relevant

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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.

Nicht relevant

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 relevant

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 relevant

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 relevant

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹³Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴Molenberghs 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.

¹⁵Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁶) 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

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 relevant

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 Datenquellen auf.

Berücksichtigte Studie:

The "EMBRACE" Trial: Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389. A Phase III Open-Label, Randomized, Parallel, Two-arm, Multi-center Study of E7389 Versus "Treatment of Physician's Choice" in Patients With Locally Recurrent, Metastatic Breast Cancer, Previously Treated With At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane.

¹⁶Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Bezeichnung im Dossier: „CSR E7389-G000-305“ und „EMBRACE-Studie“

Zugehörige Datenquellen:

Data on File: E7389-G000-305 Clinical Study Report.

Data on file: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010

Data on file: Eisai Global Clinical Development (EGC). Statistical Analysis Plan. Protocol Number: E7389-G000-305. Version: Final 3.0 Date: 02 March 2010

Data on file: ICON: System User Requirements, Version: 01.06.2008 Mai 2008

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Anhang 4-B Screenshots Suchstrategien Studienregister
2. M4A_Informationsbeschaffung_Anhang4-C.ris
3. Anhang 4-C Screenshots Studienregister ausgeschlossene Studien
4. M4A_Informationsbeschaffung_Abschnitt4-6.ris
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010; 340: c332 .
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010; 340:c869.
7. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln. 2011.
8. IQWiG; Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80
9. ECOG http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html
10. Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung ed. München Germering: W. Zuckschwerdt Verlag 2008.

11. Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roche H, et al. Phase II Study of the Halichondrin B Analog Eribulin Mesylate in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol.* 2010; 28(25):3922-8.
12. Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2009; 27(18):2954-61.
13. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (European Medicines Agency: CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2; London, 14 December 2005)
14. M4A_Informationsbeschaffung_alle-Referenzen.ris
15. URL ICTRP Search Portal NCT00388726;
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00388726>
16. URL Clinicaltrials.gov NCT00388726; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00388726>
17. Data on File:E7389-G000-305 Clinical Study Report.
18. Cortes J., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*,. 2011; 377 (9769);914-923
19. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. United States Department of Health and Human Services. May 2007.
20. Data on file: Overall Survival Update; Protocol Number: E7389-G000-305; 25 Juni 2010
21. Data on file: Assessment Report for Halaven (eribulin) Procedure No. EMEA/H/C/002084, Stand 20.01.2011
22. M4A_Programmcode_SAS_program_code_t_ae_anrate
23. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011
24. Halaven Day 150 JRAR CLINICAL 101223
25. Sheik-Yousouf A. Gandhi S, Dukhovny S, Verma S. A comparison of physician and patient perceptions of clinically important endpoints in the treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2010; 8 (3):77 (abstr 63).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. www.g-ba.de

27. 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.
28. Clinical Study Progress Report: Study Number: E7389-G000-209
29. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00879086>
30. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879086>
31. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00337103>
32. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00337103>
33. Clinical Study Progress Report: Study Number: E7389-G000-301
34. Data on file: Eisai Global Clinical Development (EGC). Statistical Analysis Plan. Protocol Number: E7389-G000-305. Version: Final 3.0 Date: 02 March 2010
35. Data on file: ICON: System User Requirements, Version: 01.06.2008 Mai 2008
36. Data on File: Summary of ongoing, finished or discontinued studies with eribulin.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Die im Folgenden dokumentierte bibliographische Literaturrecherche erfolgte für den Abschnitt „4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche“.

Tabelle 4-40: Suchstrategie bibliographische Literaturrecherche

	Schlagwörter und Suchstrategie (gültig für alle untenstehenden Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Datenbank)				
	AND				
	Intervention	Disease	Population	Outcome	Puplication type
OR	Halaven	tumor*	fail*	Overall survival	RCT
	E7389	tumour*	refractory	health related quality of life	
	eribulin	neoplasm*	pretreated	quality of living	
		cancer*	failure	quality of life	
		mammar*	subsequent therap*	safety	
		breast*	subsequent	adverse event*	
		breast neoplasm*	relapsed	adverse effect*	
		breast cancer	relapsing	treatment related effect*	
		Breast Neoplasms	pre-treated	drug related effect*	
			prior chemotherap*		
			after treatment		
			previous* treat*		
			third line		
			thirdline		
FILTER	nein	nein	nein	nein	Ja (1)

(1) Die Verwendung eines validierter Filter wird bei der Darstellung der Suchstrategie in den einzelnen Datenbanken angeführt.

Tabelle 4-41: Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	02.09.2011	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	keine	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Halaven	0
#2	E7389	2
#3	eribulin	3
#4	(#1 OR #2 OR #3)	3
#5	tumor*	15530
#6	tumour*	5262
#7	neoplasm*	37175
#8	cancer*	63244
#9	mammar*	747
#10	breast*	18889
#11	MeSH descriptor Breast explode all trees	526
#12	breast neoplasm*	8049
#13	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees	7057
#14	breast cancer	14061
#15	Breast Neoplasms	8047
#16	(#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)	77876
#17	fail*	48520
#18	refractory	4904
#19	pretreated	1451
#20	failure	36700
#21	subsequent therap*	9486
#22	subsequent	15460
#23	relapsed	13263
#24	relapsing	13263
#25	pre-treated	241
#26	prior chemotherap*	2171
#27	after treatment	128573
#28	MeSH descriptor Aftercare explode all trees	379
#29	previous* treat*	29308
#30	third line	5568
#31	thirdline	29
#32	(#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31)	189926
#33	Overall survival	11294
#34	health related quality of life	11675
#35	quality of living	7348

#36	quality of life	30591
#37	MeSH descriptor Quality of Life explode all trees	11018
#38	safety	50944
#39	MeSH descriptor Safety explode all trees	2901
#40	adverse event*	34775
#41	adverse effect*	126427
#42	treatment related effect*	39497
#43	drug related effect*	34919
#44	(#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43)	194933
#45	clinical trial	436628
#46	randomized controlled trial	388916
#47	(#45 OR #46)	523113
#48	(#4 AND #16 AND #32 AND #44 AND #47)	2

Tabelle 4-42: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2011	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Validierter Suchfilter nach Wong et al., 2006 [27]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Halaven.mp.	20
2	E7389.mp.	52
3	eribulin.mp.	166
4	exp eribulin/	156
5	1 or 2 or 3 or 4	177
6	tumor*.mp.	1615792
7	exp tumor/	50408
8	tumour*.mp.	202894
9	neoplasm*.mp.	284844
10	exp neoplasm/	2621080
11	cancer*.mp.	1595382
12	mammar*.mp.	59546
13	breast*.mp.	383113
14	exp breast/	60410
15	breast neoplasm*.mp.	3604
16	breast cancer.mp.	215641
17	exp breast cancer/	204492
18	Breast Neoplasms.mp.	3182
19	exp breast tumor/	262806
20	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	3185484

21	fail*.mp.	955591
22	refractory.mp.	84732
23	pretreated.mp.	45998
24	failure.mp.	696959
25	subsequent therap*.mp.	1142
26	subsequent.mp.	347000
27	relapsed.mp.	24807
28	relapsing.mp.	19493
29	pre-treated.mp.	6145
30	prior chemotherap*/	0
31	after treatment.mp.	117301
32	previous* treat*.mp.	17013
33	third line.mp.	1995
34	thirdline.mp.	18
35	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	1526818
36	Overall survival.mp.	74075
37	exp overall survival/	38731
38	health related quality of life.mp.	18840
39	quality of living.mp.	136
40	quality of life.mp.	209934
41	exp "quality of life"/	181029
42	safety.mp.	448268
43	exp safety/	172405
44	adverse event*.mp.	74999
45	exp adverse drug reaction/	264787
46	adverse effect*.mp.	97804
47	treatment related effect*.mp.	570
48	drug related effect*.mp.	157
49	36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	1021269
50	5 and 20 and 35 and 49	46
51	Random.:tw. or clinical trial:.mp. or exp health care quality/	2525526
52	50 and 51	39

Tabelle 4-43: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.09.2011	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Validierter Suchfilter nach Wong et al., 2006 [27], als Abgleich einen validierten Filtern aus dem Cochrane Handbook	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Halaven.mp.	1
2	E7389.mp.	29
3	eribulin.mp.	45
4	1 or 2 or 3	55
5	tumor*.mp.	1095795
6	tumour*.mp.	172728
7	neoplasm*.mp.	1869311
8	cancer*.mp.	849727
9	mammar*.mp.	68242
10	breast*.mp.	289741
11	exp Breast/	29657
12	breast neoplasm*.mp.	187867
13	exp Breast Neoplasms/	188292
14	breast cancer.mp.	132832
15	Breast Neoplasms.mp.	187850
16	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	2439092
17	fail*.mp.	766643
18	refractory.mp.	67764
19	pretreated.mp.	42064
20	failure.mp.	526880
21	subsequent therap*/	0
22	subsequent.mp.	304760
23	relapsed.mp.	19458
24	relapsing.mp.	16096
25	pre-treated.mp.	4556
26	prior chemotherap*/	0
27	after treatment.mp.	100893
28	previous* treat*.mp.	13455
29	third line.mp.	1355
30	thirdline.mp.	6
31	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	1264109
32	Overall survival.mp.	46005

33	health related quality of life.mp.	14669
34	quality of living.mp.	88
35	quality of life.mp.	142814
36	exp "Quality of Life"/	94110
37	safety.mp.	234775
38	exp Safety/	43968
39	adverse event*.mp.	51867
40	adverse effect*.mp.	78448
41	treatment related effect*.mp.	472
42	drug related effect*.mp.	111
43	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	505515
44	4 and 16 and 31 and 43	10
45	clinical trial.pt. or random:.tw. or tu.xs.	3531432
46	44 and 45	10
Mit Filter aus dem Cochrane-Handbuch		
47	randomized controlled trial.pt.	314972
48	controlled clinical trial.pt.	83249
49	randomized.ab.	220738
50	placebo.ab.	127679
51	drug therapy.fs.	1489722
52	randomly.ab.	159383
53	trial.ab.	228244
54	groups.ab.	1057477
55	47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54	2755677
56	44 and 55	10

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Die im Folgenden dokumentierte Literaturrecherche in Studienregistern erfolgte für den Abschnitt „4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern“.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.09.2011
Suchstrategie	breast cancer AND (Eribulin OR Halaven OR Halichondrin OR E7389)
Treffer	17

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.09.2011
Suchstrategie	breast cancer AND (Eribulin OR Halaven OR Halichondrin OR E7389)
Treffer	4

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	01.09.2011
Suchstrategie	Eribulin oder Halaven oder E7389 in der Arzneimittelsuchoberfläche
Treffer	0 (Eribulin oder Halaven oder E7389) sind nicht in den Arzneimitteln gelistet)

Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-44: Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der Recherche in Studienregistern mit Ausschlussgrund

Studien ID (gemäß clinicaltrial.gov)	Titel	Ausschlussgrund	URL und Dateiname
NCT01328249	Dose Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Eribulin Mesylate for the Adjuvant Treatment of Early Stage Breast Cancer	Rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328249 NCT01328249.pdf
NCT00965523	Continuation Study of E7389 for Advanced or Relapsed Breast Cancer	Noch nicht rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00965523 NCT00965523.pdf
NCT00633100	Phase II Clinical Study of E7389 for Advanced or Relapsed Breast Cancer	single-arm; nicht randomisiert	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633100 NCT00633100.pdf
NCT01372579	Carboplatin and Eribulin Mesylate in Triple Negative Breast Cancer Patients	Noch nicht rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372579 NCT01372579.pdf
NCT00879086	A Study Comparing Eribulin Mesylate and Ixabepilone in Causing or Exacerbating Neuropathy in Patients With Advanced Breast Cancer	Noch nicht rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879086 NCT00879086.pdf
NCT01269346	Eribulin With Trastuzumab as First-line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer	Rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01269346 NCT01269346.pdf
NCT01142661	Compassionate Use of Eribulin for the Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to All Other Marketed Therapies	Noch nicht rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01142661 NCT01142661.pdf
NCT00097721	A Study of E7389 in Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients	single-arm; nichtrandomisiert	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097721 NCT00097721.pdf

Studien ID (gemäß clinicaltrial.gov)	Titel	Ausschlussgrund	URL und Dateiname
NCT01268150	A Study of Single-Agent Eribulin Mesylate as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor Two (HER2) Negative Breast Cancer	Rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01268150 NCT01268150.pdf
NCT01240421	An Open-Label, Multi-Center, Expanded Access Program With Eribulin for the Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory	Noch laufend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240421 NCT01240421.pdf
NCT00246090	A Phase II Study of E7389 in Patients With Breast Cancer, Previously Treated With Anthracycline, Taxane and Capecitabine	single-arm; Gesamtüberleben kein Endpunkt	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00246090 NCT00246090.pdf
NCT01388647	Study of Neoadjuvant Carboplatin, Eribulin and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer	single-arm; Gesamtüberleben kein Endpunkt	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01388647 NCT01388647.pdf
NCT00337103	E7389 Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes	Noch laufend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337103 NCT00337103.pdf
NCT01401959	Trial of Eribulin in Patients Who Do Not Achieve Pathologic Complete Response (pCR) Following Neoadjuvant Chemotherapy	Noch nicht rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01401959 NCT01401959.pdf
NCT01323530	A Phase 1b/2, Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose-Escalation and Confirmation Study of Eribulin in Combination With Capecitabine	Rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323530 NCT01323530.pdf
NCT01156753	A Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients With Advanced GPNMB-expressing Breast Cancer	Rekrutierend	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156753 NCT01156753.pdf
JPRN-UMIN000006086	Efficacy and safety of Eribulin as the first line therapy for advanced or recurrent breast cancer patients without HER2 overexpression.	single-arm; nicht randomisiert	http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006086 JPRN-UMIN000006086.pdf

Tabelle 4-45: Aus der Bewertung ausgeschlossenen Studien aus der Recherche in Literaturdatenbanken mit Ausschlussgrund

	Titel	Ausschlussgrund
1	Abraham J. Eribulin in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. Community Oncology 2011;15-17.	unsystematischer Review
2	Bradley DA, Hussain M. Promising novel cytotoxic agents and combinations in metastatic prostate cancer. Cancer Journal. 2008 January-February;14 (1):15-19.	Indikation nicht Mammakarzinom
3	Casanova M, Ferrari A. Pharmacotherapy for pediatric soft-tissue sarcomas. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2011 March;12 (4):517-531.	Indikation nicht Mammakarzinom
4	Cigler T, Vahdat LT. Eribulin mesylate for the treatment of breast cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010:1587-1593.	unsystematischer Review
5	Cortes J, Lorca R. Eribulin mesylate: a promising new antineoplastic agent for locally advanced or metastatic breast cancer. Future Oncology 2011:355-364.	unsystematischer Review
6	Cortes J, Vahdat L, Blum JL, Twelves C, Campone M, Roche H, et al. Phase II study of the halichondrin B analog eribulin mesylate in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine. Journal of Clinical Oncology 2010:3922-3928.	unsystematischer Review
7	Cortes JA, Campone M, Twelves C, Vahdat LT, Blum JL, Rivera RR, et al. Eribulin mesylate (E7389) in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane: Phase II neuropathy data. Annals of Oncology 2008:viii70.	keine Vollpublikation erhältlich; Konferenz abstract
8	Custodio A, Puente J, Sastre J, Diaz-Rubio E. Second-line therapy for advanced pancreatic cancer: A review of the literature and future directions. Cancer Treatment Reviews. 2009 December;35 (8):676-684.	Indikation nicht Mammakarzinom
9	Dean-Colomb W, Esteva FJ. Emerging Agents in the Treatment of Anthracycline- and Taxane-Refractory Metastatic Breast Cancer. Seminars in Oncology 2008:S31-S38.	unsystematischer Review
10	Fornier MN. Approved agents for metastatic breast cancer. Seminars in Oncology 2011:S3-S10.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin
11	Fumoleau P. Treatment beyond taxanes, emerging new cytotoxic agents. European Journal of Cancer, Supplement 2009:8-13.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin
12	Galetta D, Rossi A, Colucci G, Gebbia V. Third-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer patients: A feasible therapeutic option? Oncology. 2010 February;77 (SUPPL. 1):113-121.	Indikation nicht Mammakarzinom

	Titel	Ausschlussgrund
13	Gounaris I, Zaki K, Corrie P. Options for the treatment of gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer. Journal of the Pancreas. 2010 March;11 (2):113-123.	Indikation nicht Mammakarzinom
14	Gradishar WJ. The place for eribulin in the treatment of metastatic breast cancer. Current Oncology Reports 2011:11-16.	unsystematischer Review
15	Iwata H, Aogi K, Masuda N, Mukai H, Yoshida M, Rai Y, et al. Efficacy and safety of eribulin in Japanese patients (pts) with advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology Conference 2010.	einarmige Studie, nicht verblindet
16	Iyer G, Milowsky MI, Bajorin DF. Novel strategies for treating relapsed/refractory urothelial carcinoma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2010 December;10 (12):1917-1932.	Indikation nicht Mammakarzinom
17	Lee P, Aragon-Ching JB. Cytotoxic compounds in the treatment of castration-resistant prostate cancer. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2009;9 (10):1040-1045.	Indikation nicht Mammakarzinom
18	Makrilia N, Syrigos KN, Saif MW. Updates on treatment of gemcitabine-refractory pancreatic adenocarcinoma. Journal of the Pancreas. 2011 July;12 (4):351-354.	Indikation nicht Mammakarzinom
19	Mani S, Swami U. Eribulin mesilate, a halichondrin B analogue, in the treatment of breast cancer. Drugs of Today 2010:641-653.	unsystematischer Review
20	Michael A, Syrigos K, Pandha H. Prostate cancer chemotherapy in the era of targeted therapy. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2009:13-16.	Indikation nicht Mammakarzinom
21	Moore MJ, Tang P, Renouf D, Major P, Hedley D, Paterson V, et al. A phase II study of Halichondrin B analog eribulin mesylate (E7389) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 2009:e15634.	Indikation nicht Mammakarzinom
22	Morris PG. Advances in therapy: Eribulin improves survival for metastatic breast cancer. Anti-Cancer Drugs 2010:885-889.	unsystematischer Review
23	Morris PG, Fornier MN. Novel anti-tubulin cytotoxic agents for breast cancer. Expert Review of Anticancer Therapy 2009:175-185.	unsystematischer Review
24	Murphy CG, Seidman AD. Evolving approaches to metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Clinical Breast Cancer 2009:S58-S65.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin
25	Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer 2008:S61-S70.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin
26	Roche H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: Second line and beyond. Annals of Oncology 2011:1000-1010.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin

	Titel	Ausschlussgrund
27	Schffski P, Hartmann JT, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Wanders J, Hayward C, et al. Eribulin mesylate (E7389) in patients with leiomyosarcoma (LMS) and other (OTH) subtypes of soft tissue sarcoma (STS): A phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer - Soft tissue and bone sarcoma group (EORTC 62052). European Journal of Cancer, Supplement. 2009 September;Conference: Joint ECCO 15 - 34th ESMO Multidisciplinary Congress Berlin Germany. Conference Start: 20090920 Conference End: 20090924. Conference Publication: (var.pagings). 7 (2-3):591.	Indikation nicht Mammakarzinom
28	Schoffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, Bin Bui N, Bauer S, Hartmann JT, et al. Activity of eribulin mesylate (E7389) in patients with soft tissue sarcoma (STS): Phase II studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC 62052). Journal of Clinical Oncology Conference 2010.	Indikation nicht Mammakarzinom
29	Singh R, Sharma M, Joshi P, Rawat DS. Clinical status of anti-cancer agents derived from marine sources. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 2008:603-617.	unsystematischer Review; unspezifisch für die Intervention Eribulin
30	Sonpavde G, Elfiky AA, Rosenberg JE. Novel agents for advanced bladder cancer. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2009;1 (1):37-50.	Indikation nicht Mammakarzinom
31	Tao C, Taylor D, Parthan A, Faria C, Choe Y. Budget-impact of eribulin for third-line treatment of metastatic breast cancer in a United States managed care setting. Value in Health 2011:A159.	ökonomische Studie
32	Tripathy D. Making a difference in refractory breast cancer. Community Oncology 2011:17-19.	unsystematischer Review
33	Twelves C, Akerele C, Wanders J, Cortes JA. Eribulin mesylate (e7389) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): Subgroup analyses from the embrace study. Annals of Oncology 2010:viii96.	keine Vollpublikation erhältlich; Konferenz abstract
34	Twelves C, Cortes J, Vahdat LT, Wanders J, Akerele C, Kaufman PA. Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer 2010:160-163.	unsystematischer Review
35	Twelves C, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet PJ, et al. A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. Journal of Clinical Oncology Conference 2010.	keine Vollpublikation erhältlich; Konferenz abstract
36	Vahdat LT, Pruitt B, Fabian CJ, Rivera RR, Smith DA, Tan-Chiu E, et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. Journal of Clinical Oncology 2009:2954-2961.	einarmige Studie, nicht verblindet

	Titel	Ausschlussgrund
37	Vincenzi B, Frezza AM, Santini D, Tonini G. New therapies in soft tissue sarcoma. Expert Opinion on Emerging Drugs 2010:237-248.	Indikation nicht Mammakarzinom
38	Wang Y, Serradell N, Bolos J, Rosa E. Eribulin mesilate: Antimitotic drug tubulin polymerization inhibitor oncolytic. Drugs of the Future 2007:681-698.	unsystematischer Review

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt [4.3.1.1](#) identifizierten Studienpool.

Es ist keine der bisher durchgeführten Studien oder der laufenden Studien abgebrochen worden.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-46: Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
Placebokontrolliert- nicht Relevant						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
E7389-G000-209	Nein	Ja	Nein	Ja [28]	Ja [29, 30]	Nein
E7389-G000-301	Nein	Ja	Nein	Ja [33]	Ja [31, 32]	Nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: 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 4-47](#): 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 4-47](#): inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die EMBRACE Studie [17] ist eine randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische, klinische Phase III-Studie. Untersucht wurden Frauen, die an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt waren, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Eribulin oder auf die Behandlung, die der behandelnde Arzt vorschlug, randomisiert. Die Wahl des Arztes konnte jede Chemotherapie, verabreicht als Monotherapie, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie entsprechend der lokalen Praxis, sein. Die Behandlung nach Wahl des Arztes wurde jeweils vor Randomisierung festgelegt.

Insgesamt wurden 762 Patientinnen zur Randomisierung in die Studie eingeschlossen. 508 wurden der Behandlungsgruppe zugeteilt und 254 der Kontrollgruppe. Vor der Behandlung wurden zwölf Patienten ausgeschlossen, so dass 503 Patientinnen die Behandlung mit Eribulin erhielten und 247 Patientinnen die Behandlung nach Wahl des Arztes erhielten (safety-Population). Die per-Protokoll Population umfasste 459 bzw. 216 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten und die keine Protokollverletzung während der Studie verursachten.

Untersucht wurde als primäres Zielkriterium das Gesamtüberleben. Als sekundäre Zielgrößen wurden progressionsfreies Überleben, objektives Tumoransprechen und die Dauer des Tumoransprechens sowie die Sicherheit/Verträglichkeit untersucht.

Die Studiendauer richtete sich nicht nach einer definierten Zeitspanne, sondern nach dem Zeitpunkt, an dem ein vorab definierter Anteil der Studienpopulation verstorben war.

Für die Studie liegt eine adäquate Fallzahlplanung, die für Überlebenszeitstudien charakteristisch sind, vor (siehe [Tabelle 4-43](#), [Anhang 4-G](#)). Die Randomisierung erfolgte mittels einer computergenerierten Liste, die pro vorher definiertem Stratum erstellt wurde. Die Patientinnen wurden nach Region (3 Ausprägungen) nach HER2-Status (2 Ausprägungen) und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin (2 Ausprägungen) stratifiziert und danach mittels Blockrandomisierung (Blockgröße 3) im Verhältnis 2:1

entweder für die Behandlung mit Eribulin oder TPC randomisiert. Die Behandlungszuteilung erfolgte verdeckt, allerdings war die Behandlung für den behandelnden Arzt und den Patienten während der Studie bekannt. Die Auswertung der Daten erfolgte verdeckt nach einem zuvor festgelegten Analyseplan. Die Methoden der statistischen Analysen wurden gemäß den vorliegenden Daten und der zu bestimmenden Zielgröße (Überlebenszeit) adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße (Gesamtüberleben) fand mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio statt. Zu dieser Analyse wurde die intention-to-treat Population (alle Patientinnen, die randomisiert wurden) herangezogen.

Die Wirksamkeitszielgrößen wurden mittels Kaplan-Meier Überlebenszeitkurven dargestellt. Als Ergebnisschätzer wurde die Hazard Ratio mit 95 % Konfidenzintervall berechnet.

Die Analyse des Endpunktes „Verträglichkeit“ („alle UEs“, „SUEs“, „UEs die zum Abbruch der Studie geführt haben“, „UAWs“ und „SUAWs“) wurde deskriptiv für die Sicherheitspopulation durchgeführt, in die alle Patientinnen eingeschlossen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben. Die Gruppenzuteilung erfolgte auf Basis der Studienmedikation, nicht der Randomisierung (Eribulin oder TPC). Es wurden Anzahlen und Häufigkeiten von Patientinnen mit einem Ereignis dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden für alle Stratifikationsfaktoren, die für die Randomisierung herangezogen wurden (Region, HER2 Status und vorangegangene Capecitabinbehandlung) mittels Cox-Regressionsmodellen durchgeführt.

Darüberhinaus fanden a priori festgelegte Subgruppenanalysen zu demographischen Charakteristika, zum Status der Rezeptorexpression, zur Krankheitsschwere und zu vorangegangenen Chemotherapien statt. Post hoc Analysen fanden auf Anfrage der Zulassungsbehörden zu Capecitabin vorbehandelten vs. Capecitabin naiven Patientinnen sowie zu Taxan refraktären und nicht Taxan refraktären Patientinnen statt.

Tabelle 4-47: Studiendesign und -methodik für Studie E7389-G00_305 [17; 20]

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des Gesamtüberlebens von umfangreich vorbehandelten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs, die mit Eribulin behandelt wurden im Vergleich zu Patientinnen, die eine Behandlung nach Wahl des Arztes erhielten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III Open Label, 2:1 randomisierte, zweiarmlige parallel-Gruppen, Multi-Zentren Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung 1 (8. August 2006): • Einschlusskriterium: Patientinnen müssen nachweislich refraktär auf die letzte Chemotherapie sein, dokumentiert mittels Progression bei oder innerhalb einer 6-monatigen Therapie. • Zulassung von Patientinnen, die keine messbare Erkrankung (Bildgebung) aufwiesen, da das Zielkriterium Gesamtüberleben ist. • Stratifikationsfaktoren werden um die vorangegangene Capecitabinbehandlung erweitert. Änderung 2 (4. Januar 2008): • Erweiterung des Screeningzeitraumes von 2 Wochen auf 3 Wochen, um mehr Zeit für die Screeningprozesse zu erhalten. • Erweiterte Definition der Beurteilung von Veränderungen der Tumorgroße, Planungen von Tumorbeurteilungen während der Behandlung und erweiterte Methodenbestimmung, die zur Identifikation neuer Läsionen verwendet wird. Damit soll die Konsistenz der Beurteilung während der Studie sichergestellt werden. • Nähere Definitionen bezüglich der Zwischenanalyse. • Erweiterte Definition der Konzentration der Kreatinin-Clearance bezüglich der Eingangskriterien falls die geplante Behandlung nach TPC einen niedrigeren oder einen höheren Kreatinin-ClearanceWert als den empfohlenen Wert gemäß der Packungsbeilage erfordert. • Umformulierung des Ausschlusskriteriums Warfarin-Therapie für Patientinnen, die mit TPC behandelt werden: wird nun zugelassen. • Umformulierung des Ausschlusskriteriums vorangegangene Brustkrebserkrankung: wird nun zugelassen. • Klarstellung, dass Anti-Tumor-Therapien wie Chemotherapie, Hormontherapie (auch Zoladex und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		Megace) nicht erlaubt sind, unabhängig von den Gründen, aufgrund derer sie verordnet wurden. • Veränderung der Lagerbedingungen des Studienmedikamentes nachdem neue Informationen zur Haltbarkeit bekannt waren. • Abklärung der Kriterien zur Dosisreduktion für das Auslassen der Tag 8 Gabe, falls das Medikament im vorherigen Behandlungszyklus eine Toxizität zeigte. • Zugeständnis, dass Patientinnen die nach Studienbeginn mit einer Bisphosphonatbehandlung begonnen hatten, mit Einverständnis des Sponsors in der Studie verbleiben. • Auf Nachfrage der britischen Regulierungsbehörde wurde dem Meldeverfahren von Nebenwirkungen eine Änderung hinzugefügt. • Abänderung der als geeignet befundenen Studienpopulation zur per-Protokoll Population um den Einschluss von Patientinnen in die PP Population zu erlauben, die keine größeren Protokollverletzungen verursachten. Veränderung 3 (5. Juni 2008): • Erhöhung der Fallzahl auf ca. 1000, um die erforderliche Anzahl an Ereignissen, die für die Primäranalyse notwendig sind, schon frühzeitiger zu erreichen. Veränderung 4 (3. März 2009): • Rein verwaltungstechnische Änderungen.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien behandelt wurden und nach der letzten Therapie eine Progression innerhalb von sechs Monaten erfahren haben. Die vorangegangenen Therapien müssen die Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan beinhaltet haben, es sei denn, es bestanden Kontraindikationen.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien • Weibliche Patienten mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose von Brustkrebs. • Patientinnen mit lokalrezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, die bereits mindestens 2 und höchstens 5 Chemotherapeutische Regimen erhalten haben. 2 der Chemotherapien sollten bereits zur Behandlung des Lokalrezidivs oder des metastasierenden Brustkrebses gegeben worden sein. • Die vorangegangenen Chemotherapien müssen folgenden Kriterien entsprechen: 1. Die Behandlung muss ein Anthrazyklin und ein Taxan in irgendeiner Kombination oder Reihenfolge beinhaltet haben, außer bei Patientinnen, bei denen dies kontraindiziert war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		2. 1 oder 2 der Behandlungen können als adjuvante und/oder neoadjuvante Therapie erfolgt sein, aber mindestens 2 müssen zur Behandlung des Lokalrezidivs oder des metastasierenden Brustkrebses gegeben worden sein. 3. Patientinnen müssen nachgewiesenermaßen refraktär gegenüber den meisten bisherigen Behandlungen sein, dokumentiert anhand der Erkrankungsprogression während der Therapie bzw. innerhalb von 6 Monaten in der die Therapie gegeben wird. 4. Patientinnen mit positivem Human Epidermal Growth FactorReceptor 2 (HER2) können zusätzlich mit Trastuzumab behandelt worden sein. 5. Patientinnen können zusätzlich mit Antihormontherapie behandelt worden sein. • Grad der Nebenwirkung aller bisherigen Therapie nicht höher als 1 oder geringer bei Einschluss. Ausnahme bilden die stabile sensible Neuropathie und Alopezie; hier ist ≤Grade 2 erlaubt. • Alter: ≥18 Jahre. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 bis 2. • Lebenserwartung ≥3 Monate. • Adäquate Nierenfunktion mit Nachweis des Serumkreatins von ≤2.0 mg/dL oder der nach Cockcroft-Gault berechneten Kreatinin-Clearance von ≥40 mL/min. • Adäquate Knochenmarksfunktion nachgewiesen durch die absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1.5 x 10⁹/l, Hämoglobin ≥10.0 g/dl (Hämoglobinwert <10.0 g/dl ist akzeptabel, falls er durch Wachstumsfaktoren oder Transfusion korrigiert wird), und Thrombozytenzahl ≥100 x 10⁹/l. • Adäquate Leberfunktion nachgewiesen durch einen Bilirubinwert ≤des 1.5fachen des oberen Grenzwertes (ULN) und Alkalische Phosphatase, Alanineaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) ≤des 3fachen des oberen Grenzwertes (im Fall von Lebermetastasen ≤ des 5fachen des oberen Grenzwertes). Im Fall von vorliegenden Knochenmetastasen muss die leberspezifische Alkalinephosphatase zur Bewertung der Leberfunktion getrennt vom Gesamtwert betrachtet werden. • Patientinnen, die in die Teilnahme zur Studie einwilligen und sich für die Dauer der Studie nach dem Studienprotokoll richten können. • Schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der ersten studienspezifischen Untersuchungsverfahren mit dem Einverständnis, dass die Patientin ihre Einwilligung jederzeit ohne Konsequenzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		zurücknehmen kann. Ausschlusskriterien • Patientinnen, die eine der folgenden Behandlungen während der spezifizierten Dauer vor Beginn der Behandlung mit Eribulin oder TPC erhielten: 1. Chemotherapie, Bestrahlung, Trastuzumab oder Hormontherapie innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn. 2. Eine Studienmedikation innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn. • Strahlentherapie, die > 30% des Knochenmarks erfasst. • Frühere Behandlung mit Mitomycin C oder Ethylnitrosoharnstoff. • Lymphangitis der Lungen mit Lungendysfunktion, die eine Behandlung erforderlich macht, inklusiv der Behandlung mit Sauerstoff. • Patientinnen mit Gehirn- oder subduralen Metastasen mit Ausnahme der Patientinnen, die eine lokale Therapie beendet haben und bei denen die Einnahme von Kortikosteroiden bei Studienbeginn bereits mindestens 4 Wochen zurückliegt. Alle Nachweise und/oder Symptome von Gehirnmetastasen müssen bei Studienbeginn seit mindestens 4 Wochen als stabil bewertet worden sein. Diese Stabilität sollte bewiesen sein, indem Ergebnisse von kontrastgestützten Computertomographien oder Magnetresonanztomographien des Gehirns, die während des Screenings durchgeführt wurden, mit denjenigen Ergebnissen der Untersuchungen, die mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn durchgeführt wurden, verglichen werden. • Patientinnen mit einem meningealen Karzinomatose. • Patientinnen, die eine Antikoagulationstherapie wie z.B. mit Warfarin oder Ähnlichem nicht ausschließlich zur Erhaltung der Durchgängigkeit der Arterien/Venen erhalten haben und nicht auf eine Heparin-basierte Therapie umgestellt werden können. Falls eine Patientin auf eine geringe Dosis Warfarin eingestellt ist und diese beibehalten werden muss, muss die Thromboplastinzeit oder die International Normalized Ratio engmaschig kontrolliert werden. • Schwangere oder stillende Frauen; gebärfähige Frauen, die beim Screening entweder einen positiven Schwangerschaftsbefund haben oder kein Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorlegen; gebärfähige Frauen, sofern sie nicht sterilisiert sind oder keine adäquaten Methoden zur Verhütung verwenden. Patientinnen in der Perimenopause müssen seit mindestens 12 Monaten amenorrhöisch sein, um als nicht mehr empfänglich zu gelten. • Schwere und unkontrollierte interkurrente

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		Erkrankungen. • Signifikante kardiovaskuläre Beeinträchtigungen (frühere Diagnose eines kongestiven Herzversagens (New York Heart Association > Grad II), instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder schwere Herzrhythmusstörungen). • Patientinnen mit Organtransplantaten, die eine Immunsuppression erforderlich machen. • Patientinnen mit HIV-Infektion. • Patientinnen die in der Vergangenheit bereits unter anderen Malignomen litten (Ausnahme: Carcinoma in situ der Zervix oder Hautkrebs), außer der Krebs wurde ≥ 5 Jahren diagnostiziert und erfolgreich behandelt.. • Patientinnen mit vorbestehender Neuropathie > Grad 2. • Patientinnen mit Hypersensitivität zu Halichondrin B oder dessen chemischen Derivaten. • Patientinnen, die bereits an einer Studie zu Eribulin teilgenommen haben. • Patientinnen mit anderen signifikanten Erkrankungen, die nach Meinung der Untersucher einen Ausschluss aus der Studie begründen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch: Länder: USA, Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Kroatien, Tschechien, Ungarn, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Schweiz, Türkei.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: 1,4 mg/m² intravenöse Infusion von Eribulinmesylat, (entsprechen 1.23 mg/m² Eribulin) die innerhalb von 2 bis 5 Minuten am Tag 1 und 8 alle 21 Tage gegeben wird. Kontrollgruppe: Therapie nach Wahl des Arztes. Definiert ist die Therapie als jede Monotherapie, Hormontherapie oder biologische Therapie, die für die Behandlung von Krebs zugelassen ist. Es können auch palliative Behandlungsstrategien oder Bestrahlungen in Frage kommen, je nach Praktikabilität.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielgröße: 1. Overall survival; Zeitrahmen: Bis zum Sterbezeitpunkt oder dem letzten bekannten Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte. Sekundäre Zielgrößen: • Progression-Free Survival; Zeitrahmen: Bis zur Progression der Erkrankung oder dem Zeitpunkt des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		Versterbens. • Objective Response Rate (ORR): Anzahl und Anteil der Patientinnen mit vollständiger Tumorantwort (Complete Response CR), teilweiser Tumorantwort (Partial Response PR), stabiler Erkrankung (Stable Disease SD) und Progressiver Erkrankung (Progressive Disease PD). Zeitrahmen: Bis Tag 30 oder alle 3 Monate während der Follow-up Periode für Patientinnen ohne PD. • Dauer der Tumorantwort; Zeitrahmen von der ersten dokumentierten CR oder PR bis zur Progression oder dem Versterben. • Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (adverse events AEs), Laborparameter, Begleitmedikation, Elektrokardiogramm und Exposition bezüglich der Studienmedikation; Zeitrahmen: Tag 1 und wöchentlich bis zur Studienbeendigung; für EKG: Tag 1 und zur Studienbeendigung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Folgende Annahmen wurden zur Abschätzung der Fallzahl herangezogen¹⁾ • Zusätzlich zur finalen Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens wird eine Zwischenanalyse stattfinden. • Exponentielle Verteilung der Daten des Gesamtüberlebens. • Ein medianes Gesamtüberleben von 9 Monaten in der TPC Gruppe und von 12 Monaten in der Eribulingruppe oder einer Hazardrate von 0,75. Der Unterschied basiert in Ermangelung geeigneter verwendbaren RCTs auf einer strukturierten Befragung klinischer Experten (potentieller Prüfarzte) zum Studiendesign in der Planungsphase. • Einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 • Eine 5%ige Wahrscheinlichkeit einer fälschlicherweise angenommenen Überlegenheit von Eribulin oder TPC im Fall einer nicht vorhandenen Differenz (2-seitiger Typ I Fehler). • Eine 80%ige Wahrscheinlichkeit im Fall einer 3monatigen Zunahme des Gesamtüberlebens in der Eribulingruppe im Vergleich zu der TPC Gruppe die Differenz tatsächlich zu entdecken, • Eine durchschnittliche Anzahl an Ereignissen (Todesfälle) von 35 Todesfällen pro Monat und einer Ereignisperiode von 18 Monaten. Die Primäranalyse sollte dann stattfinden, wenn 411 Ereignisse (verstorbene Patientinnen) registriert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		worben sind. Die benötigte Gesamtzahl wurde auf 630 Patientinnen geschätzt (420 in der Eribulin Gruppe und 210 in der TPC Gruppe), womit eine maximale Studiendauer von 26,5 Monaten resultieren sollte. Wie im Protokoll vorab spezifiziert, wurde die Gesamtereignisrate 15 Monate nachdem die erste Patientin rekrutiert war evaluiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Anzahl an verstorbenen Patientinnen geringer als erwartet. Daher wurde entschieden, die benötigte Fallzahl auf max. 1000 Patientinnen zu erhöhen, um die für die Durchführung der Primäranalyse notwendige Zahl an Ereignissen rascher zu erreichen. Die Neubewertung der Fallzahl fand während der Studie verblindet statt. Sobald ersichtlich wurde, dass die Anzahl von 411 Ereignissen in Kürze erreicht würde, wurde die Studienaufnahme gestoppt.¹⁾
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Zwischenanalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn 50% der für die primäre Analyse notwendigen Ereignisse beobachtet wurden. Um das Gesamt-Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten wurde nach O'Brien-Fleming mit einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets eine Abbruchgrenze im Falle einer überlegenen Wirksamkeit generiert. Daraus resultiert ein nominales Signifikanzniveau für die Zwischenanalyse von 0,003 und von 0,049 für die primäre Analyse.¹⁾
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Für alle Patientinnen wurde zunächst die Behandlung (TPC) durch den Arzt bestimmt. Das Medikament wurde durch den Untersucher mittels eines interaktiven voiceresponse System bestätigt. Nach einem vorab definierten und stratifizierten Randomisierungsschema wurden dann die Patienten auf einen der beiden Studienarme zugeteilt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Generierung einer Liste mit 900 Einträgen pro Stratum (insgesamt 18) und zentrale Zuteilung der Nummern für die Patientinnen.²⁾
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden nach Region (3 Ausprägungen) nach HER2-Status (2 Ausprägungen) und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin (2 Ausprägungen) stratifiziert und danach mittels Blockrandomisierung (Blockgröße 3) im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Eribulin oder TPC randomisiert.²⁾
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocationconcealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Untersucher und Patientinnen waren nicht verblindet. Die Zuteilung wurde offen durchgeführt. Die zufällige Zuteilung wurde durch die Übermittlung der gemäß den Randomisierungslisten für jedes Stratum festgelegten Behandlung gewährleistet. Dabei wurde die jeweilige Behandlungsart mittels interaktivem voiceresponsesystem durch eine Studienzentrale an das Behandlungszentrum übermittelt.²⁾

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte gemäß der durch das interactivevoiceresponsesystem übermittelten Behandlung. ²⁾
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten 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?	Untersucher und Patienten waren nicht verblindet hinsichtlich der Studienbehandlung. Das Studienteam von Eisai war solange verblindet, bis die Datenbank geschlossen (data base lock) war, um potentiellen Bias zu vermeiden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	OS: 2-seitiger stratifizierter log-Rank Test mit einem nominalem Signifikanzniveau von 0,049 (adjustiert für die Interim-Analyse) Patienten wurden stratifiziert nach Herkunft, HER2-Status und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin. Kaplan-Meier plots und Kaplan-Meier Schätzer der Mediane und des ersten und dritten Quartiles werden mit den zugehörigen 95% Konfidenzintervallen dargestellt. ORR: exakte Pearson Clopper 2-seitige 95% Konfidenzintervall-Limits für die Response in jeder Gruppe. ¹⁾
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen: Stratifikationsfaktoren: Region, HER2 Status, Vorbehandlung mit Capecitabin. Demographische Charakteristika: Altersgruppen und Rasse. Rezeptorexpression: Östrogenrezeptorstatus (ER) und Progesteronrezeptorstatus (PR), der Hormonrezeptorstatus (ER und PR), triple negativ Status (fehlende/geringe ER-, PR-, HER2-Expression). Erkrankungscharakteristik: Viszeral- oder nicht viszeral und Anzahl der involvierten Organe. Vorangegangene Chemotherapie: Anzahl der vorangegangenen Therapien allgemein, Anzahl der vorangegangenen Therapien für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs, Anzahl der Patientinnen, die während einer Behandlung mit Taxanen oder anderen Tubulin Inhibitoren eine Progression erfahren haben. Post hoc Analysen: Eribulin Patienten, die eines der TPC Medikamente erhalten hätten, wären sie nicht für die Eribulin-Gruppe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		randomisiert worden. Alle Patienten, die Eribulin erhalten haben, im Vergleich zu der individuellen TPC-Gruppe. Sensitivitätsanalysen: Bezüglich der Hazard Ratio für das Gesamtüberleben – sowohl für das ursprünglich geplante Analysedatum, als auch für die update Analyse. Dazu wurden in dem Cox Modell die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und der Hormonrezeptorstatus als Kovariaten eingesetzt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die 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	Anzahl randomisierte Patienten: N = 762 • Interventionsgruppe: N = 508 • Kontrollgruppe: N = 254 Anzahl der Patienten in der Wirksamkeitsanalyse (ITT): N = 762 • Interventionsgruppe: N = 508 • Kontrollgruppe: N = 254 Anzahl der Patienten in der Sicherheitsanalyse (alle Patienten, die eine Studienmedikation erhielten): N = 750 • Interventionsgruppe: N = 503 • Kontrollgruppe: N = 247
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nach der Randomisierung, aber vor der Behandlung Eribulin Gruppe N= 6 Studienabbrüche N= 1 progressive Erkrankung (RECIST) N= 1 Klinische Progression N= 1 Unerwünschte Ereignisse N= 1 Entscheidung des Arztes N= 1 Zustimmung zurückgezogen N= 1 Andere Gründe TPC Gruppe N= 6 Studienabbrüche N= 1 progressive Erkrankung (RECIST) N= 1 Entscheidung des Arztes N= 2 Zustimmung zurückgezogen N= 2 Andere Gründe Während der Studie Eribulin Gruppe N= 479 Abgebrochene Behandlungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation*
		N= 335 Progressive Erkrankung N= 60 Klinische Progression N= 49 Unerwünschte Ereignisse N= 18 Entscheidung des Arztes N= 9 Zustimmung zurückgezogen N= 3 Gestorben N= 5 Andere Gründe TPC Gruppe 238 Abgebrochene Behandlungen N= 152 Progressive Erkrankung N= 36 Klinische Progression N= 24 Unerwünschte Ereignisse N= 11 Entscheidung des Arztes N= 5 Zustimmung zurückgezogen N= 2 Gestorben N= 8 Andere Gründe
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patientinnen wurden laufend in die Studie seit Beginn mit dem 16. November 2006 aufgenommen. Die letzte Aufnahme fand im November 2008 statt. Die Primäranalyse fand dann am 12. Mai 2009 statt, eine update Analyse am 03. März 2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß dem Studienprotokoll beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Abkürzungen: CR: Complete Response; PR : Partial Response; PD: Progressive Disease; ANC: absolute Neutrophilenzahl; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group ; EKG: Elektrokardiogramm; SD: stabile Erkrankung ; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ITT: intention-to-treat; ULN: oberer Grenzwert; ORR: Objective Response Rate ; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPC: Treatment of Physician's Choice;

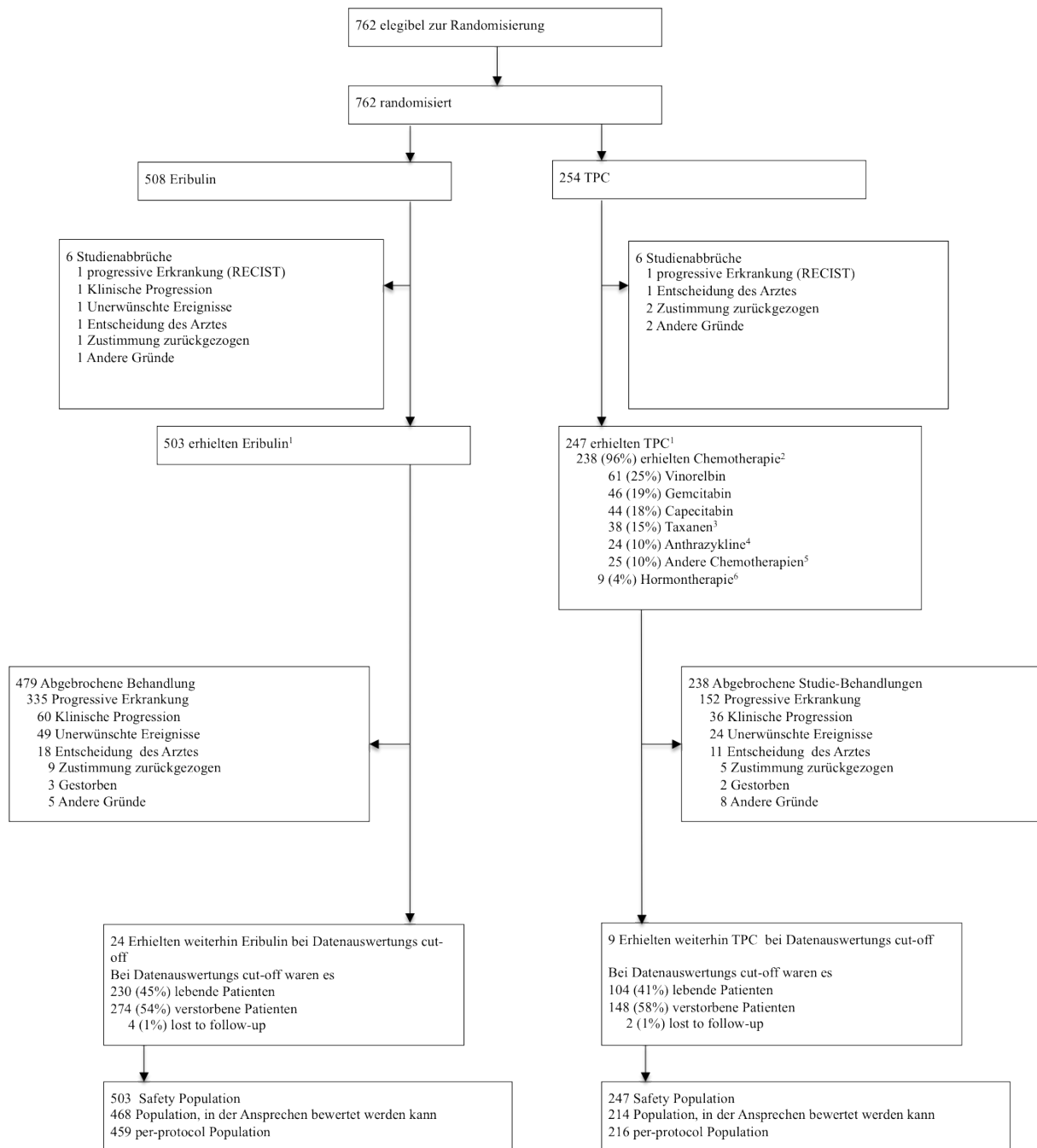
*) Alle Informationen sind dem Clinical Study Report, CSR, E7389-G000-305 [17] und dem CSR für die update Analyse [20] entnommen, außer sie sind anderweitig gekennzeichnet.

1) Data on file: Eisai Global Clinical Development (EGC). Statistical Analysis Plan. Protocol Number: E7389-G000-305. Version: Final 3.0 Date: 02 March 2010. [34].

2) Data on file: ICON System User Requirements, Version: 1.6. 08 May 2008 [35]

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 7: Flow-chart der Patientinnen in der E7389-G000-305



¹⁾ Eine Patientin wurde ursprünglich der TPC Gruppe zugewiesen; sie wurde jedoch re-evaluiert und dann für die Eribulingruppe randomisiert; diese Patientin zählt in der TPC Gruppe zur intention-to-treat Population, ist aber von der per-protocol Population ausgeschlossen. In der Eribulin Gruppe zählt sie zur safety-Population.

²⁾ Zwei Patienten erhielten mehr als ein TPC: eine Patientin wurde mit Gemcitabin und Paclitaxel (wird als Gemcitabin Monotherapie gezählt), eine Patientin bekam Cyclophosphamid und Methotrexat. Eine Patientin wurde der Chemotherapie zugeordnet, bekam aber Hormon-Behandlung.

³⁾ 21 Patientinnen erhielten Paclitaxel, 10 Patientinnen Docetaxel, 5 Patientinnen Nab-Paclitaxel, und drei Patienten Ixabepilone.

⁴⁾19 Patientinnen erhielten Doxorubicin, 4 Patientinnen liposomales Doxorubicin, und eine Patientin Mitoxantron.

⁵⁾Andere Chemotherapien waren: Cisplatin (N=9), Carboplatin (N=4), Cyclophosphamid (N=4), Etoposid (N=4), Mitomycin (N=3), Fluorouracil (N=1), Methotrexat (N=1).

⁶⁾Hormontherapien: Fulvestrant (N=4), Letrozol (N=3), Exemestan (N=1), Tamoxifen (N=1).

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E7389-G00_305 [17; 20].

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: E7389-G000-305 [17; 20]

Tabelle 4-49: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cortes J., et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet, published online March 3, 2011 www.thelancet.com DOI:10.1016/S0140-6736(11)60070-6	Cortes 2011 (EMBRACE)
Data on File: Draft Assessment report for Halaven Eribulin Procedure No. EMEA/H/C/002084; 20 January 2011	Assessment report for Halaven (eribulin)

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, E7389-G000-305	CSR E7389-G000_305
Data on File: Clinical Study Report, E7389-G000-305 OS survival update	CSR E7389-G000_305: OS survival update
Data on File: Eisai Global Clinical Development (EGC). Statistical Analysis Plan. Protocol Number: E7389-G000-305. Version: Final 3.0 Date: 02 March 2010	Statistical Analysis Plan
ICON: System User Requirements, Version: 01.06.2008 Mai 2008	ICON: System User Requirements
Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. European Medicines Agency. CPMP/EWP/205/95 rev 3.	EMA Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man
Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. United States Department of Health and Human Services. May 2007.	FDA Guidance for Industry

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Bericht eines unterbeauftragen Unternehmens weist eine adäquate Generierung der Randomisierungssequenz nach (ICON: System User Requirements).

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☒ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie wird explizit dargestellt, dass sowohl Patienten, als auch das medizinische (Fach-) Personal nicht verblindet waren. Gemäß der Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA ist in den meisten Fällen in onkologischen Studien ein doppelt-verblindetes Design aus Sicherheitsgründen oder aufgrund offensichtlicher Unterschiede in der Toxizität in den Studienarmen nicht geeignet. Auch die Leitlinie der FDA „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ legt dar, dass es für den Endpunkt Overall Survival eine Verblindung nicht essentiell ist. Im Studienbericht der hier berichteten Studie wird die fehlende Verblindung damit begründet, dass der

gewählte primäre Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig ist von subjektiven Einflussfaktoren. Zudem wurden in der Studie nachhaltige Anstrengungen unternommen, durch relevante Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen mögliche Verzerrungspotentiale aufzudecken.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Begründung siehe oben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*

- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Ergebnisse der geplanten Zielkriterien sind in der Publikation ausführlich dargestellt.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: __Gesamtüberleben__

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

In der Studie wird explizit dargestellt, dass sowohl Patienten, als auch das medizinisches (Fach-) Personal nicht verblindet waren. Gemäß der Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use der EMA ist in den meisten Fällen in onkologischen Studien ein doppelt-verblindetes Design aus Sicherheitsgründen oder aufgrund offensichtlicher Unterschiede in der Toxizität in den Studienarmen nicht geeignet. Auch die Leitlinie der FDA „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ legt dar, dass für den Endpunkt Overall Survival eine Verblindung nicht essentiell ist. Im Studienbericht der hier berichteten Studie wird die fehlende Verblindung damit begründet, dass der gewählte primäre Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig ist von subjektiven Einflussfaktoren. Zudem wurden in der Studie nachhaltige Anstrengungen unternommen, durch relevante Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen mögliche Verzerrungspotentiale aufzudecken.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler,

Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Gemäß CHMP Richtlinie war ein doppelt-verblindetes Design wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität der TPC-Medikamente nicht möglich. Zudem war die Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten sehr unterschiedlich.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intentiontotreat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („fullanalysisset“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Sicherheitsendpunkts „Verträglichkeit“ wurde für Patienten der Sicherheitspopulation durchgeführt, in die alle randomisierten Patienten eingeschlossen wurden wie sie behandelt wurden und denen mindestens ein Teil einer Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde.

Von den insgesamt 762 randomisierten Patienten wurden 508 der Eribulin-Gruppe und 254 der TPC-Gruppe zugeteilt. Zwölf Patienten (1,6%) brachen die Studie vorzeitig ab, 6 (1,2%) in der Eribulin-Gruppe und 6 (2,4%) in der TPC-Gruppe.

Die Sicherheitspopulation umfasste somit 750 Patienten (98,4%), 503 (99%) in der Eribulin-Gruppe und 247 (97,2%) in der TPC-Gruppe. Damit liegt der Anteil an nichtberücksichtigten Patienten deutlich unter 5%.

Eine Patientin wurde zur TPC-Gruppe randomisiert, kehrte zum Zentrum zurück und wurde inkorrekterweise ein zweites Mal randomisiert, dieses Mal zur Eribulin-Gruppe. In der Analyse der Sicherheitspopulation wurde sie als Teil der Eribulin-

Gruppe analysiert.

Es wurden nur unerwünschte Ereignisse (UEs) betrachtet, die als behandlungsspezifisch („treatment-emergent“) eingestuft, d.h. wenn sie am oder nach dem Beginn der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten oder vor Beginn der Studienmedikation vorhanden waren, sich aber nach Beginn der Studienmedikation verschlechterten. Bei fehlenden oder unvollständigen Datumsangaben für den Beginn des UEs wurde wie folgt verfahren. Wenn nur Teile des Startdatums eines UEs berichtet wurden, so wurde das Datum mit dem Datum der ersten Dosis der Studienmedikation wie folgt verglichen.

- Bei fehlendem Tag des Datums (z.B. -MAY2007), wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft, wenn der Monat des Auftretens derselbe oder später war als der Monat der ersten Behandlung mit der Studienmedikation.
- Wenn Monat und Tag im Datum fehlten (z.B. --2007), wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft, wenn das Jahr des Auftretens dasselbe oder später war als das Jahr der ersten Behandlung mit der Studienmedikation.
- Wenn das Datum komplett fehlte, wurde das UE als behandlungsspezifisch eingestuft.

Fehlte für die Zuordnung von UEs zu schwerwiegenden UEs (SUEs) und schwerwiegenden UAWs (SUAWs) die Angabe, ob ein UE schwerwiegend war, so wurde das UE als schwerwiegend angenommen.

Wenn Patienten mehrfach dasselbe UE berichteten, so wurde in den zusammenfassenden Tabellen über die Patienten das UE mit dem höchsten Schweregrad bzw. mit der Einstufung in schwerwiegend berichtet.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Sicherheitsendpunkt „Verträglichkeit“ wurde analysiert wie prospektiv im statistischen Analyseplan geplant. Zusätzlich wurde post-hoc die annualisierte Ereignisrate berechnet, um als Konsistenzanalyse den Effekt der höheren Wirksamkeit (und damit den Effekt der längeren Beobachtungszeit für die Eribulin-behandelten Patientinnen) auf die Inzidenz der Verträglichkeit zu untersuchen. Die

Annualisierung korrigiert für die Unbalanziertheit der Beobachtungszeiten sowie für die unterschiedliche Expositionsdauer und damit für die unbalanzierten Zeiten unter Risiko in den beiden Behandlungsgruppen. Berechnet wurde die AAER wie folgt: Die AAER einer Patientin ist definiert als die Anzahl der Ereignisse einer Patientin während des Beobachtungszeitraums multipliziert mit 365,25 geteilt durch die Tage, die die Patientin unter Behandlung stand. Die Multiplikation mit 365,25 kalibriert den Wert auf ein Jahr, wobei Schaltjahre durch den Nachkommawert berücksichtigt sind. Hierbei werden Ereignisse desselben „Preferred Term“ entsprechend der MedDRA Kodierung nur einmal gezählt.

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen festgestellt. Die Angaben sind plausibel. Es wurden adäquate statistische Methoden verwendet.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß CHMP Richtlinie war ein doppelt-verblindetes Design wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität der TPC-Medikamente nicht möglich. Zudem war die Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation

und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten sehr unterschiedlich. Da es sich bei Eribulin um eine neue dem Patientinnen und Prüfarzt unbekannte Medikation handelte, ist nicht auszuschließen, dass die Rate an UEs in der Eribulin-Gruppe im Vergleich zu den wohlbekannten aktiven Kontrollmedikationen in der TPC Gruppe unter- oder überschätzt wurde. Daher ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit als hoch einzustufen.

Endpunkt: Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intentiontotreat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („fullanalysisset“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.