

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. April 2014
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin, Nr. 214, A14-01, Version 1.0, 28.03.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau (29 % aller Krebserkrankungen). Bei einem mittleren Erkrankungsalter von ca. 64 Jahren wird die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland auf 60000/Jahr geschätzt (1).</p> <p>Eine metastasierte Erkrankung („metastatic breast cancer“, MBC) liegt bei etwa 10 % der betroffenen Frauen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vor (2).</p> <p>HER-2, ein transmembranärer Tyrosinkinase-Rezeptor-Komplex, der zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren gehört, wird durch das ERBB2/HER2 Onkogen auf Chromosom 17q21 kodiert. Dieses Onkogen, amplifiziert in 20 – 30 % der Mammakarzinome, gilt als prognostischer und prädiktiver Biomarker, der mit aggressivem Tumorstadium, Resistenz gegenüber endokrinen und zytotoxischen Therapien sowie kürzerem Gesamtüberleben korreliert (3).</p> <p>Wichtige Ziele der palliativen medikamentösen Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem MBC sind die Linderung von relevanten Symptomen, Verbesserung der Lebensqualität und Lebensverlängerung. Eine endokrine Therapie kommt bei Patientinnen mit MBC in Betracht, wenn das Tumorgewebe Hormonrezeptoren exprimiert und keine symp-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tomatischen, vital bedrohlichen viszeralen Metastasen bestehen (1;4). Zu den aktuell empfohlenen medikamentösen Therapieoptionen für Patientinnen mit MBC zählen (1;4):</p> <ul style="list-style-type: none">• endokrine Therapie (z. B. Tamoxifen, steroidale/nicht-steroidale Aromatasehemmer oder GnRH-Analoga) für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren (HR+)• konventionelle Chemotherapie: Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten weitere Therapien folgen. Konventionelle Chemotherapie ist ggf. mit anti-HER2 Wirkstoffen zu kombinieren (1).• Anti-HER2-Therapien:<ul style="list-style-type: none">○ Trastuzumab; vorzugsweise in Kombination mit einem Zytostatikum (z. B. Taxan) oder endokriner Therapie (bei HR+), aber auch als Monotherapie○ Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel○ Lapatinib in Kombination mit Chemotherapie (Capecitabin) oder in Kombination mit endokriner Therapie bei HR+ <p>Trastuzumab Emtansin ist ein neuartiges Antikörper-Zytostatikum-Konjugat, das aus dem humanisierten Anti-HER2-IgG1-Antikörper Trastuzumab und dem Mikrotubuli-inhibierenden Wirkstoff DM1 besteht. DM1 ist über einen Thioether-Linker (4-[N-Maleimidomethyl]cyclohexan-1-carboxylat = MCC) kovalent an Trastuzumab gebunden. Der Begriff Emtansin bezeichnet die Kombination aus Linker und DM1. Die Wir-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kung von Trastuzumab Emtansin beruht auf beiden Komponenten: über Trastuzumab bindet die Substanz an die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors, inhibiert die Signalübertragung und vermittelt eine Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität. DM1, ein Maytansinderivat, führt über eine Bindung an Tubulin zum apoptotischen Zelltod. Die MCC-Brücke soll die systemische Freisetzung von DM1 begrenzen und eine zielgerichtete Abgabe verstärken (5).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu.</p> <table border="1" data-bbox="315 778 1171 1382"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 778 743 823">Indikation</th> <th data-bbox="743 778 1171 823">ZVT des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 823 743 938">Teilpopulation a Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs</td> <td data-bbox="743 823 1171 938">Strahlentherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 938 743 1082">Teilpopulation b Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab</td> <td data-bbox="743 938 1171 1082">Lapatinib + Capecitabin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1082 743 1225">Teilpopulation c Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline</td> <td data-bbox="743 1082 1171 1225">Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1225 743 1382">Teilpopulation d Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt</td> <td data-bbox="743 1225 1171 1382">Patientinnenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	ZVT des G-BA	Teilpopulation a Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Strahlentherapie	Teilpopulation b Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabin	Teilpopulation c Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)	Teilpopulation d Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt	Patientinnenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe	
Indikation	ZVT des G-BA											
Teilpopulation a Patientinnen mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, inoperablem Brustkrebs	Strahlentherapie											
Teilpopulation b Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen, Taxanen und Trastuzumab	Lapatinib + Capecitabin											
Teilpopulation c Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthracycline	Anthracyclin (Doxorubicin, Epirubicin)											
Teilpopulation d Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, mit vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht infrage kommt	Patientinnenindividuell bestimmte Therapie unter Berücksichtigung der entsprechenden Zulassungen der eingesetzten Wirkstoffe											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 11, 12, 21	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur eine Subgruppe der für die Zulassung relevanten Studie (EMILIA) eingeschlossen (6;7).</p> <p>In der EMILIA-Studie, einer multizentrischen, internationalen, offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Trastuzumab Emtansin mit einer Kombination aus Capecitabin und Lapatinib verglichen. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). 991 Patientinnen (medianes Alter 53 Jahre) wurden eingeschlossen, 853 (86 %) waren < 65 Jahre, nur 25 Patientinnen waren ≥ 75 Jahre. Nur Patientinnen mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) wurden eingeschlossen.</p> <p>Nur 61 % der Patientinnen waren jedoch vorbehandelt mit Anthrazyklinen (Bedingung für Teilpopulation b, s. o.). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte Analysen für die Endpunkte der Studie (OS, PFS etc.) in dieser Subgruppe der EMILIA-Studie vor. Somit wurde diese Subgruppe im Sinne der <u>Teilpopulation b</u> für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, was allerdings aus statistischer Sicht kritisiert werden muss (s. u.). Für die Bewertung des Zusatznutzens der <u>Teilpopulationen a, c und d</u> lag keine relevante Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Ver-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gleichstherapie vor (IQWiG Dossierbewertung, Seiten 11, 21). Der Zusatznutzen für diese Teilpopulationen gilt somit als nicht belegt.	
IQWiG Dossier- bewertung S. 18.	<p>Kritikpunkte an dem Studiendesign und der Studienpopulation bzw. den Einschluss- und Ausschlusskriterien der EMILIA-Studie</p> <p>Bei der EMILIA-Studie handelt es sich um eine offene (unverblindet durchgeführte) Studie. Dies bedeutet ein erhebliches Verzerrungspotential (8).</p> <p>Hinsichtlich des Kollektivs der eingeschlossenen Patientinnen und ihrer Behandlung bestehen aus Sicht der AkdÄ folgende Kritikpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da nur 61 % der Patientinnen zuvor mit Anthrazyklinen behandelt worden waren, konnte nicht die Gesamtpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden – bei Patientinnen ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung ist die Therapie mit Lapatinib in der Kombination mit Capecitabin nicht zulassungskonform (9). • 39 % der in der EMILIA-Studie eingeschlossenen Patientinnen sind daher in Bezug auf die zytostatische Therapie nicht entsprechend der (inter)national akzeptierten Therapieleitlinien behandelt worden. Auch eine Unterteilung in Subgruppen entsprechend dem Hormonrezeptorstatus 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(positiv/negativ) fehlt bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse.</p> <p>Der pU erklärt die fehlende Vorbehandlung mit Anthrazyklinen bei einem wesentlichen Teil der Studienpopulation wie folgt: „Auch wenn in der Patientinnendokumentation mögliche Kontraindikationen gegen Anthrazykline nicht konkret abgefragt wurden, legen diese Zahlen zumindest nahe, dass die Therapiewahl, auch bezüglich der Gabe von Anthrazyklinen, in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht durch Begleiterkrankungen limitiert wird, sondern auf einer individuellen Therapieentscheidung von Arzt und Patient basiert.“ (Modul 4A S. 93). Dies erklärt nach Einschätzung der AkdÄ unzureichend den hohen Anteil der mit Anthrazyklinen unbehandelten Patientinnen in der Studie, insbesondere da Anthrazykline zu den etablierten und am besten wirksamen Therapien des MBC gehören (1;4).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studienpopulation ist darüber hinaus hinsichtlich des Allgemeinzustands und des medianen Alters nur bedingt repräsentativ für Patientinnen mit MBC, die im Versorgungsalltag außerhalb einer klinischen Studie medikamentös behandelt werden. Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit ECOG 0 oder 1 (0 = völlige Leistungsfähigkeit, keine Symptome; 1 = ambulanter Patient, symptomatisch, fähig zu leichter Arbeit). In der bewerteten Subgruppe 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Teilpopulation b) waren etwa 62 % Stadium ECOG 0 (IQWiG Dossierbewertung S. 18). Etwa 20 % der Patientinnen mit MBC haben aber entsprechend der ECOG-Skala einen Allgemeinzustand ≥ 2. Das mediane Alter in der EMILIA-Studie betrug 53 Jahre, deutlich geringer als das mediane Alter bei Mammakarzinom (64 Jahre) (1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche antitumorös wirksamen medikamentösen Therapien die Patientinnen nach Teilnahme in der EMILIA-Studie erhielten, bleibt unklar. Diese Information wäre jedoch für die korrekte Beurteilung des Endpunktes Gesamtüberleben unverzichtbar gewesen. Hierzu finden sich auf S. 129 des Modul 4A lediglich folgende Angaben des pU: • „Ein vergleichbar hoher Anteil von Patientinnen in beiden Behandlungsarmen erhielt noch vor Progress des MBC eine weitere nicht im Protokoll definierte Krebstherapie (18,3 % Lap+Cap, 14,9 % T-DM1). Auch der Anteil von Patientinnen, die nach Progress des MBC eine nicht im Protokoll spezifizierte Krebstherapie erhielten, war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (CSR [Anmerkung der AkdÄ: Clinical Study Report] 08/2012 S.115-116). Der Art der verabreichten Krebstherapien war in beiden Armen vergleichbar (CSR 08/2012 S.116).“ <p>Der Verweis auf nicht verfügbare bzw. einsehbare Dokumente (CSR) erlaubt keine Beurteilung der Datenlage. Eine aussagekräftige</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tige Analyse wesentlicher Studienendpunkte wie OS ist vor diesem Hintergrund nicht möglich.	
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 25, 26	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte, Ergebnisse und Statistik</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den aus der EMILIA-Studie berücksichtigten Endpunkten zu. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der EMILIA-Studie entsprechend der <u>Teilpopulation b</u> zusammengefasst.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich Trastuzumab Emtansin der Kombination aus Lapatinib + Capecitabin überlegen mit 30,9 Monaten vs. 23,7 Monaten im Median (Hazard ratio [HR] 0,7; p = 0,01).</p> <p>Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome</p> <p>Dieser Endpunkt wurde bewertet anhand der Teilskala „Trial Outcome Index-Physical Functional Breast (=TOI-PFB)“ des „Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)“-Fragebogens. Diese ist eine 23 Punkte umfassende Bewertung der Symptome und des körperlichen Funktionsstatus von Patientinnen mit Mammakarzinom. Sie wurde in der EMILIA-Studie als Maß für die sog. „Patient Reported Outcomes“ (PROs) verwendet (7). Allerdings zeigten sich stark schwankende Rücklaufzeiten für den Fragebogen; beispielweise lagen für den Zeitpunkt „Woche</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>48“ nur 71,4 % in der Trastuzumab Emtansin Gesamtgruppe und 70 % der Fragebögen in der Lapatinib + Capecitabin Gesamtgruppe vor, zum Zeitpunkt „Monat 12“ waren es nur noch 12,9 % bzw. 22,6 % (Tabelle 1 in (7)). Repräsentativität und Validität dieser Auswertung zu den PROs müssen deshalb bezweifelt werden. Weiterhin ist das Verzerrungspotenzial unverblindeter Studien bezüglich der Evaluation von PROs besonders hoch (10) und wurde auch vom pU für die EMILIA-Studie als „hoch“ eingeschätzt (Modul 4A, S.156).</p> <p>In der statistischen Analyse zeigte sich für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur Kombination aus Lapatinib + Capecitabin eine gering überlegene mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome von 6,6 vs. 5,5 Monaten (HR 0,8; p = 0,0495).</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen infolge Nebenwirkungen war unter Lapatinib + Capecitabin höher als unter Trastuzumab Emtansin (HR 0,5; p = 0,013), ebenso die Raten an schweren Nebenwirkungen Grad 3+ (HR 0,61; p < 0,001), an Diarrhoe (2,3 % vs. 19,9 %, HR 0,12; p < 0,001) und Hand-Fuß-Syndrom Grad 3+ (Peto-Odds Ratio 0,11; p < 0,001).</p> <p>Kritikpunkte hinsichtlich der statistischen Auswertung</p> <p>Die Vorgehensweise, nur eine Subgruppe der EMILIA-Studie für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen, ist aus Sicht der AkdÄ kritisch. Hinzu kommt, dass die Gesamtheit der statistischen Auswertung nicht nachvollziehbar ist, da einige Punkte (Endpunkt-Definition, Zwischenauswertungen, Multiples Testproblem) unklar sind.</p> <p>Zunächst ist das Vorgehen zu kritisieren, in einer laufenden Studie dem primären Endpunkt PFS einen zweiten ko-primären Endpunkt (OS) hinzuzufügen (vgl. Abschnitt „Statistical Analysis“ in (6)). Die Verwendung von zwei ko-primären Endpunkten bedeutet, dass die Studie nur dann als Erfolg im Sinne eines Wirksamkeitsnachweises gilt, wenn beide Endpunkte signifikant sind. Nach dem „Intersection-Union“-Prinzip gilt hier die „alles oder nichts“-Regel – entweder Erfolg in beiden Endpunkten oder ein globaler Misserfolg. Dabei ist die Power für ein signifikantes Ergebnis in beiden (ko-primären) Endpunkten meist deutlich geringer als für einen Endpunkt allein. Bei der Fallzahlplanung wird aber nur die Power für jeden Endpunkt einzeln angegeben. So bleibt unklar, ob die Studie überhaupt genug Power hat, um Signifikanz in beiden Endpunkten zu zeigen.</p> <p><i>Somit stellt sich die Frage der ausreichenden Power nicht nur für die Subgruppen, sondern auch schon für die eigentliche Studienpopulation.</i></p> <p>Weitere statistische Mängel beziehen sich auf die Beschreibung der Zwischenauswertungen und der Stoppregeln. Im klassischen,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gruppensequentiellen Design mit O-Brien und Fleming-Grenzen muss die Anzahl der Zwischenauswertungen vorher genau festgesetzt werden. Hier wurde aber in der laufenden Studie eine Zwischenauswertung hinzugefügt. Auch der Aspekt, wie eine hierarchische Testprozedur bei zwei Endpunkten im gruppensequentiellen Design mit unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden soll, bleibt unklar – da OS nur getestet werden darf, wenn PFS bereits signifikant ist. Es ist daher nicht klar, ob der globale Fehler 1. Art sein Niveau einhält. Da weder eine ausreichende Power noch das Einhalten des Signifikanzniveaus durch die gemachten Angaben garantiert werden, sind alle vorliegenden Analysen daher als rein deskriptiv, ohne konfirmatorische Aussagekraft zu bewerten. Dies gilt insbesondere für die Subgruppenanalysen.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ sieht Anhaltspunkte dafür, dass – nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen, Taxanen und Trastuzumab (<u>Teilpopulation b</u>) – Patientinnen mit HER2-positivem MBC und Progress ihrer Erkrankung einen Zusatznutzen von der Therapie mit Trastuzumab Emtansin haben. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch unter Berücksichtigung der von IQWiG gewählten Endpunkte Mortalität (OS), gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. PROs und Nebenwirkungen aus Sicht der AkdÄ schwer zu bewerten. Verantwortlich hierfür sind eine erhebliche Unsicherheit in der Interpretation der Ergebnisse der EMILIA-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie aufgrund der Selektion der Patientinnen (siehe oben: Kritikpunkte an dem Studiendesign und der Studienpopulation), der begrenzten Aussagekraft des als Maß für „Patient-Reported Outcomes“ gewählten Skala TOI-PFB und der oben dargestellten Mängel in der statistischen Auswertung, insbesondere der koprimären Endpunkte PFS und OS. Unklar bleibt, inwieweit die positiven Effekte in der <u>Teilpopulation b</u>, beobachtet in einer einzigen unverblindeten, randomisierten, kontrollierten Studie, übertragbar sind auf adäquat vorbehandelte Patientinnen mit HER2-positivem MBC im Versorgungsalltag (externe Validität).</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Für Patientinnen mit HER-2 positivem MBC, die deutlich unter 75 Jahre alt sind, einen Allgemeinzustand von 0 oder 1 entsprechend der ECOG-Skala aufweisen und adäquat vorbehandelt wurden (Anthrazykline, Taxane, Trastuzumab), zeigt sich in der EMILIA-Studie ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (<u>Teilpopulation b</u>). Der AkdÄ fällt es jedoch schwer, das Ausmaß dieses Zusatznutzens zu bestimmen aufgrund der oben genannten Kritikpunkte, vor allem an der Selektion der Patientinnen infolge der Ein- und Ausschlusskriterien und der statistischen Auswertung der Studie. Dem vom IQWiG konstatierten Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen – maßgeblich aufgrund der positiven Effekte von Trastuzumab Emtansin auf die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verringerung gravierender, patientenrelevanter Nebenwirkungen (z. B. Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom) – kann sich die AkdÄ nicht uneingeschränkt anschließen. Da die endgültige Auswertung der Ergebnisse der EMILIA-Studie noch nicht vorliegt, sollte die Entscheidung über den Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin befristet werden. Aus Sicht der AkdÄ ist eine weitere, möglichst unabhängig geplante, randomisierte, kontrollierte Studie mit Trastuzumab Emtansin erforderlich, um das genaue Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich) zu belegen.</p> <p>Für die weiteren Teilpopulationen (a, c, d) ist auch für die AkdÄ der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register-Nummer: 032 . 045OL. Kurzversion 3.0, Stand: Juli 2012.
2. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 36 - Trastuzumab emtansine (Kadcyla™) for previously treated patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: http://eprints.hta.lbg.ac.at/998/1/DSD_HSO_Nr.36.pdf. Wien, Stand Mai 2013.
3. Banin Hirata BK, Oda JM, Losi GR et al.: Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. Dis Markers 2014; 2014: 513158.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer: <http://www.nccn.org>. Stand/Version 3. 2014.
5. Roche Pharma AG: Fachinformation "Kadcyla® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats; Kadcyla® 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats". Stand: November 2013.
6. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367: 1783-1791.
7. Welslau M, Dieras V, Sohn JH et al.: Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer 2014; 120: 642-651.
8. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformaiton "Tyverb® 250 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2013.
10. Rock EP, Kennedy DL, Furness MH et al.: Patient-reported outcomes supporting anticancer product approvals. J Clin Oncol 2007; 25: 5094-5099.