

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin

Vom 19. April 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der Vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009], zuletzt geändert am T. Monat JJJJ [BAnz-Nr. XX (S. XX XXX)], wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eribulin wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Eribulin

Beschluss vom: 19. April 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Das Arzneimittel Halaven® mit dem Wirkstoff Eribulin ist als Monotherapie 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, zugelassen. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

| |
|---|
| 1. <u>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u> |
|---|

a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:

- Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Studienergebnisse der EMBRACE-Studie für die Patientinnenpopulation zu a) nach Endpunkten zu den Auswertungszeitpunkten 1 und 2

| Patientinnen- population a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können | Eribulin | TPC ¹ | Effekt Eribulin versus TPC ¹ | | Gesamteffekt | | |
|---|---|---|---|--------------------------------|---|-------------------------|-------|
| | Median Überleben in Tagen KM ² [95%-KI ³] | Median Überleben in Tagen KM ² [95%-KI] | HR ⁴ [95%-KI ³]; absolute Differenz in Tagen (AD) | p- Wert | HR ⁴ [95% KI ³] | p- Wert | |
| Aus- wer- tungs- Zeit- punkt 1 | Gesamtüberleben in Tagen, Median | | | | | | |
| | Cape- citabin | 446 [356,0;n.d.] | 346 [303,0;n.d.] | 0,68 [0,381;23] AD= 100 | 0,201 | 0,65 [0,46; 0,91] | 0,013 |
| | Vinorelbin | 421 [356,0;n.d] | 255 [191,0;380,0] | 0,63 0,42;0,96] AD= 166 | 0,03 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Capecitabin und Vinorelbin verfügbar | | | | | | | |
| Aus- wer- tungs- Zeit- punkt 2 | Gesamtüberleben in Tagen, Median | | | | | | |
| | Cape- citabin | 482 [365,0;656,0] | 340 [303,0;535,0] | 0,56 [0,34;0,92] AD= 142 | 0,022 | 0,71 [0,49; 1,02] | 0,067 |
| | Vinorelbin | 384 [301,0;489,0] | 255 [191,0;385,0] | 0,83 [0,58;1,19] AD= 129 | 0,304 | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Capecitabin und Vinorelbin verfügbar | | | | | | | |

¹: TPC: treatment of PHYSICIANS's choice

² KM :Kaplan Meier; ³KI: Konfidenzintervall ⁴HR: Hazard Ratio

b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie: Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Studienergebnisse der EMBRACE-Studie für die Patientinnenpopulation zu b) nach Endpunkten zu den Auswertungszeitpunkten 1 und 2

| Patientinnen-population b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen | Eribulin | | TPC ¹ | | Effekt Eribulin versus TPC ¹ | | Gesamteffekt | | |
|---|--|----------------------|---|------------------------|--|----------------------------------|--|---------------------|-------|
| | Median Überleben in Tagen KM ² [95%-KI ³] | in | Median Überleben in Tagen KM ² [95%-KI ³] | in | HR ⁴ [95%-KI ³] absolute Differenz in Tagen (AD) | p-Wert | HR ⁴ [95%-KI ³] | p-Wert | |
| Auswertungs-Zeitpunkt 1 | Gesamtüberleben in Tagen, Median | | | | | | | | |
| | Taxan | 365 [261,0;480,0] | | 493 [272,0;n.d.] | | 1,48 [0,83;2,65] AD= - 128 | 0,184 | 1,23 [0,80;1,90] | 0,344 |
| | Anthra-zyklin | 373 [343,0;458,0] | | 319 [256,0;n.d.] | | 0,98 [0,51;1,88] AD= 54 | 0,955 | | |
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Capecitabin und Vinorelbin verfügbar | | | | | | | | |
| Auswertungs-Zeitpunkt 2 | Gesamtüberleben in Tagen, Median | | | | | | | | |
| | Taxan | 380 [264,0;480,0] | | 396 [266,0;527,0] | | 1,19 [0,75;1,90] AD= - 16 | 0,463 | 1,09 [0,76;1,55] | 0,637 |
| | Anthra-zyklin | 410 [344,0;484,0] | | 333,5 [256,0;689;0] | | 0,96 [0,56;1,67] AD= 76,5 | 0,892 | | |
| | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Capecitabin und Vinorelbin verfügbar | | | | | | | | |

¹ TPC: treatment of PHYSICIANS's choice

² KM: Kaplan Meier;

³ KI: Konfidenzintervall; ⁴ HR: Hazard Ratio

Nebenwirkungen

Zu den relevanten Teilpopulationen zu a) und b) sind keine Daten vorhanden

Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation der EMBRACE Studie

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gesamtpopulation der Embrace Studie | Effektschätzer [95 %-KI ⁴] / Ereignisanteil Eribulin vs. TPC (relevante Teilpopulation) / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ¹ |
| Nebenwirkungen | |
| Gesamtrate UEs | RR ² 1,06 [1,02; 1,10]; p < 0,001 ³ |
| Schwere UEs ⁵ | |
| CTCAE-Grad 3 | RR ² 1,33 [1,14; 1,54]; p < 0,001 ³ |
| CTCAE-Grad 4 | RR ² 2,20 [1,56; 3,11]; p < 0,001 ³ |
| Schwerwiegende Ues | RR ² 0,97 [0,75; 1,25]; p = 0,818 ³ |
| Abbruch wegen UEs | RR ² 0,87 [0,60; 1,25]; p = 0,452 ³ |

¹: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

²: Relatives Risiko, Berechnung Nutzenbewertungsbericht Nr.116, asymptotisch.

³: Berechnung Nutzenbewertungsbericht Nr.116, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])

⁴ KI: Konfidenzintervall ; ⁵ UEs der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 und 4 (Grad 3 = schwer und Grad 4 = lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: 6.000- 7.800 (die Berechnungen sind bezogen auf die Gesamtpopulation der Populationen a und b)

a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

ca. 4.500-5.850 (entspricht ca. 75% der in der in der Embrace Studie ausgewerteten Patientenpopulation)

b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

ca. 1.130-1.460 (entspricht ca. 25% der in der Embrace Studie ausgewerteten Patientenpopulation)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | | Behandlungstage je Zyklus | Anzahl Zyklen im Jahr | Behandlungstage je Patientin/ Jahr |
|---|------------------|--|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Eribulin (als Mesylat) (Halaven®, Eisai GmbH) iv. | Zyklen | 2 Tage, jeweils 1 x tgl., am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus | 2 | 17 | 34 |
| Capecitabin (Xeloda®, Roche Pharma), oral Tabletten | Zyklen | 14 Tage, jeweils 2 x tgl., gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase | 14 | 17 | 238 |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Neocorp) | Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle 7 Tage | 1 | 52 | 52 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke (mg) je Ampulle oder Tablette | Dosierung ¹ in mg für 1 Körperoberfläche (KOF) in m ² | Verbrauch einmalige Dosis in mg bei KOF 1,7504 | Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen oder Tabletten je Behandlungstag | Behandlungstage je Patientin je Jahr | Verbrauch an Flaschen oder Tabletten im Jahr |
|---|--|---|--|--|--------------------------------------|--|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) iv. | 0,88 | 1,4 | 2,45056 | 3 | 34 | 102 |
| Capecitabin (Xeloda®, Roche Pharma), oral Tabletten | 150 | 2 x 1250 | 2 x 2150 ² | 2 x 1 | 238 | 476 |
| | 500 | | | 2 x 4 | | 1904 |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Neocorp) iv. | 50 | 27,5 | 48,136 | 1 | 52 | 52 |

¹: laut Fachinformationen

² laut Fachinformation für KOF 1,67-1,78

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke mg | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|---------------|-------------------------------|---|
| Eribulin (Halaven®), Durchstechflaschen | 0,88 | 6 | 2.998,51 ³ € | 2.612,46 € [2,05 ¹ €; 384 ² €] |
| Capecitabin Xeloda®; Tabletten | 150 | 60 | 77,03 ³ € | 71,82 € [2,05 ¹ €; 3,16 ² €] |
| | 500 | 120 | 451,97 ³ € | 428,97 € [2,05 ¹ €; 20,95 ² €] |
| Vinorelbin Vinorelbin NC®, Durchstechflaschen | 50 | 1 | 151,82 ³ € | 143,06 € [2,05 ¹ €; 6,71 ² €] |

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

³ Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis; 4 gültiger Festbetrag
Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) iv. | 44.411,82 € |
| Capecitabin (Xeloda®, Roche Pharma), oral Tabletten | 7438,08 € |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Neocorp) | 7.439,12 € |

b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung in Frage kommen

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus ¹ | | Behandlungstage je Zyklus | Anzahl Zyklen im Jahr | Behandlungstage je Patientin je Jahr |
|--|-------------------------------------|---|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) | Zyklen | 2 Tage, jeweils 1 x täglich, am 1. und 8.Tag eines 21 Tage Zyklus | 2 | 17 | 34 |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira) | Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 x tgl, alle 21 Tage | 1 | 17 | 17 |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag) | Zyklen | 1 Tag , jeweils 1 x tgl, alle 28 Tage | 1 | 13 | 13 |
| Doxorubicin | Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle 21 Tage | 1 | 17 | 17 |
| Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm/ Hikma GmbH) | Dosisintensivierte Therapie: Zyklen | Dosisintensivierte Therapie: 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle (21-) 28 Tage; | 1 | 13 | 13 |
| Epirubicin (Epi Nc®, Neocorp) Azirubicin | Palliative Therapie: Zyklen | Palliative Therapie: 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle 7 Tage | 1 | 52 | 52 |
| Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) | Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle 21 Tage | 1 | 17 | 17 |
| Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp) | Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle 21 Tage | 1 | 17 | 17 |

¹ Angabe für Mono-Chemotherapien

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke in mg je Ampulle oder Tablette | Dosierung a in mg für 1 Körperoberfläche (KOF) in m ² | Verbrauch einmalige Dosis in mg bei KOF 1,7505 | Aufgerundeter Verbrauch an Flaschen oder Tabletten je Behandlungstag | Behandlungstage je Patientin je Jahr | Verbrauch an Flaschen oder Tabletten im Jahr |
|--|---|--|--|--|--------------------------------------|--|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) | 0,88 | 1,4 | 2,45056 | 3 | 34 | 102 |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira) | 20 | 100 | 175,04 | 9 | 17 | 153 |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag) Doxorubicin-Hydrochlorid | 50 | 50 | 87,52 | 2 | 13 | 26 |
| Doxorubicin | 20 | 67,5 | 118,52 | 6 | 17 | 102 |
| Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm/Hikma GmbH) | 50 | 135 | 236,304 | 5 | 13 | 65 |
| Epirubicin (EpiNc®, Neocorp) | 50 | 135 | 236,304 | 5 | 52 | 260 |
| Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) | 100 | 260 | 455,104 | 5 | 17 | 85 |
| Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp) | 30 | 175 | 306,32 | 11 | 17 | 187 |

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke in mg je Ampulle oder Tablette | Packungsgröße | Kosten ³ (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---|---------------|--|---|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) | 0,88 | 6 | 2998,51 € | 2.612,46 € [2,05 ¹ €; 384 ² €] |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira) | 20 | 1 | 203,81 € | 192,59 € [2,05 ¹ €; 9,17 ² €] |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag) Doxorubicin-Hydrochlorid | 50 | 1 | 1873,25 € | 1596,56 € [2,05 ¹ €; 274,64 ² €] |
| Doxorubicin | 20 | 1 | 67,93 ⁴ € | 61,34 € ⁴ [2,05 ¹ €; 4,54 € ²] |
| Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm/Hikma GmbH) | 50 | 12 | 2135,73 € | 2031,91€ [2,05 ¹ €; 101,77 ² €] |
| Epirubicin (Epi Nc®, Neocorp,) | 50 | 1 | 171,01 € | 161,34 € [2,05 ¹ €; 7,62 ² €] |
| Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) | 100 | 1 | 415,07 € | 361,82 € [2,05 ¹ €; 51,20 ² €] |
| Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp) | 30 | 1 | 157,09 € | 148,08 € [2,05 ¹ €; 6,96 ² €] |

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V³ Original in günstigstem Packungsgrößen/Preis-Verhältnis; ⁴ gültiger Festbetrag
Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr | Kosten pro Einheit | Gesamtkosten pro Jahr |
|--------------------------|---|--|---|--------------------|-----------------------|
| Paclitaxel Neotaxan® | Prämedikation: Bei allen Patienten hat vor der Neotaxan-Behandlung eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten zu erfolgen | Antihistaminikum ¹ , i.v.: Diphenhydramin, 50 mg | 17 | 1,19 € | 20,23 € |
| | | Kortikosteroid ¹ , i.v.: Dexamethason, 8 mg | 17 | 1,68 € | 28,56 € |
| | | H2-Antagonist ¹ , i.v.: Ranitidin, 50 mg | 17 | 2,46 € | 41,82 € |

¹ für die Grundgesamtheit der Zielpopulation b)

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) | 44.411,82 € |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira) | 29.466,27 € |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag) Doxorubicin-Hydrochlorid | 41.510,56 € |
| Doxorubicin | 6256,68 € |
| Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm/Hikma GmbH) | 12.191,46 € |
| Epirubicin (Epi Nc®, Neocorp) | 41.948,40 € |
| Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) | 30.754,70 € |
| Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp) | 27.781,57 € ¹ |

¹ einschließlich der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Grundgesamtheit der Zielpopulation

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. April 2012 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 19.04.2014 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess