

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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Eribulin in der Fassung des Beschlusses vom 22. Januar 2015 (BAnz AT 16.02.2015 B3) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Eribulin

Beschluss vom: 1. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Mai 2016):

HALAVEN wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes:

- a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse

a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt

Studienergebnisse nach Endpunkten¹

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	71	15,6 [10,2;18,6] 52 (73,2)	72	8,4 [5,2;10,1] 63 (87,5)	HR: 0,51 [0,35; 0,75] p < 0,001 + 7,2 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ²					
	71	2,9 [2,6; 4,8] 57 (80,3)	72	1,7 [1,4; 2,6] 59 (81,9)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,0015 + 1,2 Monate
Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	65	43 [29;50] 47 (72,3)	66	43 [41;50] 46 (69,7)	HR: 1,02 [0,66; 1,57] p = 0,927
Übelkeit und Erbrechen	65	165 [78;421] 29 (44,6)	66	218 [78;218] 20 (30,3)	HR: 1,01 [0,55; 1,86] p = 0,983
Schmerzen	65	93 [64;116] 35 (53,8)	66	57 [42;176] 34 (51,5)	HR: 0,74 [0,45; 1,23] p = 0,244

¹ relevante Teilpopulation der Studie E7389-G000-309

² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^p [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe	65	127 [85;n.b.] 28 (43,1)	66	77 [50;142] 29 (43,9)	HR: 0,69 [0,40; 1,17]; p = 0,167
Schlaflosigkeit	63	110 [70;239] 31 (49,2)	65	64 [43;78] 36 (55,4)	HR: 0,52 [0,32; 0,88] p = 0,012
Appetitverlust	65	106 [64;232] 34 (52,3)	66	69 [43;113] 31 (47,0)	HR: 0,64 [0,38; 1,08] p = 0,094
Verstopfung	65	123 [64;176] 34 (52,3)	66	78 [50;n.b.] 28 (42,4)	HR: 0,86 [0,50; 1,46] p = 0,568
Diarrhö	65	378 [127;n.b.] 21 (32,3)	66	330 [n.b.;n.b.] 13 (19,7)	HR: 1,14 [0,55; 2,34] p = 0,725
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – Änderung bis Zyklus 9					
	N ^f	mittlere Änderung ^g zum Ausgangswert (SD)	N ^f	mittlere Änderung ^g zum Ausgangswert (SD)	mittlere Differenz ^g [95 %-KI] p-Wert
	60	5,07 (1,13)	57	1,54 (1,72)	MD: 3,52 [-0,37;7,42] p = 0,076

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^d – Zeit bis zur Verschlechterung					
Globaler Gesundheitsstatus	65	113 [64; 197] 34 (52,3)	66	50 [43; 64] 36 (54,5)	HR: 0,62 [0,38; 1,03]; p = 0,065
Körperliche Funktion	65	176 [50; 386] 30 (46,2)	65	50 [43; 69] 38 (58,5)	HR: 0,55 [0,33; 0,91]; p = 0,019
Rollenfunktion	65	71 [43; 125] 38 (58,5)	66	43 [41; 64] 42 (63,6)	HR: 0,76 [0,48; 1,21]; p = 0,251
Emotionale Funktion	65	267 [165; n. b.] 24 (36,9)	65	176 [50; n. b.] 25 (38,5)	HR: 0,56 [0,30; 1,02]; p = 0,055
Kognitive Funktion	64	78 [50; 160] 36 (56,2)	63	113 [50; n. b.] 25 (39,7)	HR: 1,29 [0,76; 2,18]; p = 0,342
Soziale Funktion	65	244 [106; n. b.] 24 (36,9)	66	64 [43; 85] 37 (56,1)	HR: 0,35 [0,20; 0,62]; p < 0,001
Nebenwirkungen					
Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE):					
UE (ergänzende Darstellung)	70	3,5 [2,0; 7,0] 70 (100 ^e)	72	4,0 [3,0; 7,0] 69 (95,8 ^e)	k.A.
Schwerwiegende UE	70	442 [148,0; n. b.] 22 (31,4 ^e)	72	n. e. [88,0; n. b.] 22 (30,6 ^e)	HR:0,78 [0,42; 1,46]; p = 0,434
UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4	70	49,5 [18,0; 109,0] 44 (62,9 ^e)	72	81,0 [31,0; n. b.] 37 (51,4 ^e)	HR: 1,24 [0,79; 1,94]; p = 0,348
Abbruch, wegen UE	70	n. e. [442,0; n. b.]	72	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (5,6 ^e)	HR: 0,41 [0,09; 1,96]; p = 0,257

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS
- c Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
- d Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert
- e IQWiG-Berechnung
- f Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g MMRM-Auswertung der ITT-Population, stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus WTS: Weichteilsarkom

- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbacin) in Frage kommen
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt
und
- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
ca. 30 bis 150 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu HALAVEN® (Wirkstoff: Eribulin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Oktober 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eribulin (HALAVEN®) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Liposarkom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt
und
- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eribulin	38.970,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin ³	6.186,30 € <u>2.958,17 – 6044,01 €</u> <u>gesamt: 9.144,47 – 12.230,31 €</u>
Epirubicin	5.921,78 – 9.533,26 €
Trabectedin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	125.861,37 € 73,33 € 125.934,70 €
Ifosfamid fraktionierte Applikation 13 Zyklen fraktionierte Applikation 17 Zyklen 24 h Dauerinfusion 13 Zyklen 24 h Dauerinfusion 17 Zyklen	7.377,50 – 10.905,05 € 9.647,50 – 14.260,45 € 4.362,02 – 7.140,25 € 5.704,18 – 9.337,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eribulin	81 €	2	34	2.754 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin ³	81 € 81 €	5 1	85 17	6.885 € <u>1.377 €</u> <u>gesamt: 8.262 €</u>
Epirubicin ³	81 €	1	17	1.377 €

³ Für Doxorubicin und Epirubicin liegen gemäß Fachinformation kumulative Höchstdosen vor, die nicht überschritten werden sollten.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Trabectedin	81 €	1	17	1.377 €
Ifosfamid				
fraktionierte Applikation 13	81 €	5	65	5.265 €
Zyklen	81 €	5	85	6.885 €
fraktionierte Applikation 17 Zyklen	81 €	1	13	1.053 €
24 h Dauerinfusion 13 Zyklen	81 €	1	17	1.377 €
24 h Dauerinfusion 17 Zyklen				

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Dezember 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken