



über die 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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Verfahrensablauf	10
4. Beschluss	13
5. Anhang.....	25
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B. Bewertungsverfahren.....	31
1. Bewertungsgrundlagen.....	31
2. Bewertungsentscheidung.....	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	37
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	37
2.2.4 Therapiekosten	37
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	46
5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH.....	46
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	129
5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH.....	145

5.4	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH	150
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH	154
5.6	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	162
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	174
5.8	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	187
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	195
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	207
5.11	Stellungnahme der AGO Kommission Mamma	213
D.	Anlagen	218
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	218
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	247

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Eribulin ist der 1. Mai 2011. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) am 31. Oktober 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des

Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Eribulin nicht abgestellt.

Der G-BA ist zu dem Ergebnis gekommen, den Zusatznutzen von Eribulin auf der Grundlage des vorgelegten Dossiers sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung wie folgt zu bewerten:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt:

patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:

- Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin
- falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

Da die zusammenfassende Analysen des IQWiGs zum Gesamtüberleben eine große Heterogenität aufwiesen und diese Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden konnte, dass Patientinnen eine erneute Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan erhielten und sich bei der separaten Analyse dieser Populationen Unterschiede für die Zusatznutzenbewertung ergaben, sieht der G-BA es als erforderlich an, eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientinnengruppen vorzunehmen. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Behandlung von Patientinnen 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 die Patientin.

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

- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie

b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen

- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel)

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:

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

Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht

mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor.

Begründung:

Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses zu Eribulin in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebses ist das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier und der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier statistisch signifikant zu zwei Auswertungszeitpunkten einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich für die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie dargestellt. Im Rahmen der dem Dossier zugrundeliegenden EMBRACE-Studie waren aber über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus auch andere onkologische Therapieverfahren eingesetzt worden. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Operationalisierung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen ein, die im Vergleichsarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm nach der patientenindividuellen Therapieentscheidung des Arztes (TPC) erhalten hätten. Diese nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe ziehen z.T. eine hohe Patientenzahl auf sich. Zu ihnen zählt z.B. Gemcitabin in der Monotherapie, das mit ca. 20 % der Patientinnen einen erheblichen Anteil der Gesamtpopulation einnimmt. Gemcitabin in der Monotherapie kommt aber aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung und eines negativen off-label Votums der Expertengruppe nach § 35 c Abs.1 SGB V als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Damit entsprechen die vom pharmazeutischen Unternehmer in den Modulen 1-4 vorgelegten Ausführungen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht mittels eigener Berechnungen anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorhandenen Daten eine zusammenfassende Auswertung über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dabei für beide Auswertungszeitpunkte nicht signifikant. Allerdings weisen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Die Ursache der Heterogenität kann mit der Möglichkeit, eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen zu erhalten, erklärt werden. Die Unterteilung dieser Patientinnenpopulation in die Subpopulationen a) und b) zeigt im Nutzenbewertungsbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die Subpopulation a), für den 1. Auswertungszeitpunkt, für den 2. Auswertungszeitpunkt war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, aber in gleicher Effektrichtung zu beobachten. Der G-BA wertet dies zusammengenommen als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zwar eine neue Auswertung auf Grundlage von patientenindividuellen Daten aus der EMBRACE-Studie vorgebracht. Er folgt damit der Abgrenzung der Patientinnenpopulation a) durch das Merkmal „Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen“ versus „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“. Diese nachgereichten Auswertungen beziehen sich nur auf den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht auf weitere relevante Endpunkte wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Daten zur Toxizität.

Auch für die Betrachtung der Schadensaspekte hat der pharmazeutische Unternehmer nur die Gesamtpopulation herangezogen. Im Dossier fanden sich keine Daten, die eine zur Gesamtmortalität analoge Bewertung ermöglicht hätten. Auch im Stellungnahmeverfahren wurden keine detaillierten Analysen zu den Nebenwirkungen vorgelegt. Daher wurden die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Aus diesen Daten leitet sich ein statistisch signifikantes höheres Nebenwirkungsrisiko für Eribulin auch bei schweren unerwünschten Ereignissen ab. So zeigt Eribulin bei der CTCAE-Klassifizierung der Unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) statistisch signifikant mehr Ereignisse bei den Schweregraden 3 und 4. Der Schweregrad 3 umfasst

dabei schwere Ereignisse; der Schweregrad 4 beschreibt lebensbedrohliche oder zu einer Behinderung führende Ereignisse. Ein größerer Schaden von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a) kann aufgrund der nicht vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Zudem sind die Patientinnen in beiden Armen der Studienpopulation durchschnittlich jünger als in der Gesamtbevölkerung und in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand. 92 % der Patientinnen haben ein *ECOG von 0-1* (Klassifikation des Allgemeinzustandes nach der Eastern Cooperative Oncology Group), das heißt eine normale, uneingeschränkte bis mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität.

Im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sieht der G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a). Eine Aufschlüsselung der Schadensaspekte für diese Teilpopulation wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, daher zieht der G-BA zur Beurteilung die zur Verfügung stehenden Auswertungen der Gesamtpopulation (Eribulin- und TPC-Arm) heran. Hier sind ausgeprägte Schadensaspekte von Eribulin zu beachten. Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vor. Der G-BA hält daher in der Gesamtschau eine Einstufung des Zusatznutzens als gering für gerechtfertigt.

Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen feststellen lässt.

b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel) infrage kommen

Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Begründung:

Für diese Patientinnenpopulation b) liegt zu keinem Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Wie schon bei Population a) ausgeführt, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine isolierte Betrachtung der Schadensaspekte für die relevante Population b) ermöglicht hätten, daher wurde hilfsweise die Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen. Aufgrund des für die Gesamtpopulation erhöhten Risikos für schwere Nebenwirkungen, basierend auf den Auswertungen einer Studie und der Fachinformation zu Eribulin, und des nicht belegten Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für das Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses Folgendes: Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Als eine mögliche Quantifizierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens lässt § 5 Abs. 7 AM-NutzenV in Nr. 6 ausdrücklich auch die Feststellung zu, dass der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer ist, als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insoweit besteht aber nach Nr. 6 der Vorbehalt, dass § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV unberührt bleibt. Danach darf die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Die Zulassung bindet deswegen den G-BA insoweit, als für das betreffende Arzneimittel als solches kein negatives Nutzen/Risikoverhältnis angenommen werden darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet als solche keinen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung zweier Arzneimitteltherapien zueinander bezieht. In der der Zulassung zugrunde gelegten EMBRACE-Studie konnte im Vergleichsarm zu

Eribulin eine Chemotherapie (als Monotherapie), eine hormonelle Therapie, eine für die Krebsbehandlung zugelassene biologische Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie verwendet werden. Diese Therapien umfassen aber über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehende Therapien. Nur 25 % der in der Zulassung betrachteten Gesamtpopulation erhielten die für die relevante Teilpopulation bestimmte Vergleichstherapie, nämlich Taxane und Anthrazykline. Insofern ist die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte Vergleichstherapie nicht identisch mit den Komparatoren der Zulassungsstudie. Die Effekte, die im Rahmen der Zulassung in der betrachteten Gesamtpopulation der Studie beobachtet werden, können nicht ohne Weiteres auf die Teilpopulation der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Patientinnen übertragen werden.

Die Feststellung eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützt sich insbesondere auf ein vermutetes höheres Schadenspotential und nicht auf eine Unterlegenheit im Nutzen. Das Schadenspotential des bewerteten Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht aber nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV unter dem Gesichtspunkt einer Verringerung von Nebenwirkungen in die vergleichende Bewertung ein. Dies kann nicht nur dann gelten, wenn bei gleichem Nutzen der Zusatznutzen eines neu bewerteten Arzneimittels ausschließlich in einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Im Interesse eines wirksamen Schutzes der Patienten vor überhöhten Gesundheitsrisiken eines neuen Wirkstoffes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darf vielmehr insbesondere ein nur geringer oder noch gar nicht belegter Zusatznutzen nicht durch ein im Ausmaß hohes Schadenspotential erkaufte werden. Es kommt deswegen im konkreten Fall nicht auf die grundsätzlich klärungsbedürftige Fragestellung an, ob bei einem nur unter Inkaufnahme höherer Nebenwirkungen erreichbaren Zusatznutzen, diese Nebenwirkungen gegengerechnet werden dürfen.

Nach § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenV wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für ein Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht ist. Daraus ergibt sich zunächst, dass die Feststellung dazu, ob ein Zusatznutzen belegt ist, sich auf den Zeitpunkt der Entscheidung beziehend nicht mit einer Wahrscheinlichkeitsvermutung verbunden werden darf. Besteht vielmehr im Zeitpunkt der Entscheidung bereits die Wahrscheinlichkeit eines belegbaren Zusatznutzens, muss dies zur Feststellung eines Anhaltspunktes für einen solchen Zusatznutzen führen.

Darüber hinaus ergibt sich aus dieser Formulierung im Zusammenhang mit der einleitend genannten Regelung in § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV aber auch, dass sich jedenfalls nach dem Wortlaut der Vorschrift das „Ausmaß des Zusatznutzens“ auch als geringerer Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie feststellen lässt, soweit nicht die positive Nutzen/Risikobewertung des Arzneimittels als solches in Frage gestellt wird. Dann gelten aber auch die Wahrscheinlichkeitsbewertungen für diese Feststellung. Es muss sogar wegen der Begrifflichkeit einer gesetzlich vorgegebenen Feststellung zum „Ausmaß eines Zusatznutzens“ und erwartbarer Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeitsprüfung im besonderen Maße darauf geachtet werden, dass die inhaltliche Bedingtheit der Aussage von der erwarteten weitergehenden Klärung der Evidenz besonders deutlich gemacht wird. Dem dient auch die vorgesehene Fristsetzung.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Eribulin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen

Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für Eribulin signifikant größer war. Toxizitätsdaten und das Nebenwirkungsrisiko für die Subpopulationen zu a) und b) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine weitere Studie (EMBRACE 2) für Eribulin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und zur Lebensqualität für die relevanten Patientinnengruppen klären könnte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung differenziert nach den Subpopulationen zu a) und b) ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Nebenwirkungsprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Unter Berücksichtigung, dass eine neue Studie vom pharmazeutischen Unternehmer bereits initiiert ist, wird hierfür eine Frist von 2 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Halaven® (Eribulin) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Eribulin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eribulin aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientinnengruppen

Die Abgrenzung der beiden Patientinnenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.

Zielpopulation: vortherafierte Brustkrebspatientinnen mit Stadium III (IIb)-IV

Die Zielpopulation wird als Spanne angegeben: Der untere Wert bezieht sich auf die Hochrechnung der Inzidenz der Brustkrebsfälle aus dem Krebsregister Schleswig Holstein (95 % Füllungsgrad) des Jahres 2007 auf Gesamt-Deutschland. Der obere Wert wird auf der Grundlage der Todesfälle durch Brustkrebs in Deutschland im Jahre 2008 berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die verstorbenen Patientinnen sich überwiegend in den

fortgeschrittenen Stadien III-IV ihrer Brustkrebserkrankung befanden. Bei beiden Werten wird die Annahme zugrunde gelegt, dass 50 % der Patientinnen in den Stadien III-IV vortherapiert sind.

Aufteilung auf die Subpopulation

Die Aufteilung der Patientinnenpopulationen a) und b) erfolgte auf der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungsstudie (EMBRACE-Studie). Die Berechnungsbasis ist die in der Nutzenbewertung ausgewertete Anzahl von insgesamt 762 Patientinnen. Bezogen auf diese Patientinnenanzahl ergibt sich für die Patientinnenpopulation a) ein Anteil von ca. 75%, für die Patientinnenpopulation b) ein Anteil von ca.25 %.

Therapiekosten

Die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten werden standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachengerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien. Die Berechnungen zur Dosierung werden ebenfalls standardisiert auf die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,7504 m². für Frauen im Alter von >18 Jahren und folgen damit den Angaben im Dossier zu Eribulin. Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche ist der Mikrozensus 2009 [18]. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppe gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen. Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² ermittelt [17]: Körperoberfläche [m²] =(Körpergewicht 0,425 [kg] * Körpergröße0,725 [cm] * 71,84 [m² / kg * cm]) / 10.000.

Die standardisierten Arzneimittelkosten werden auf der Grundlage der preisgünstigsten Arzneimittelpackung erhoben und sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 oder 3a SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V ausgewiesen. Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht herangezogen, da sie dynamisch verhandelt wird, ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und sich deshalb für eine standardisierte Kostenerhebung nicht eignet.

Im ersten Schritt wird der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag anhand der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Auf Grundlage dieses Arzneimittelverbrauchs wird errechnet wie viele Infusionsflaschen oder Tabletten in der jeweiligen Wirkstärke für einen Behandlungstag benötigt werden. Die Anzahl der benötigten Infusionsflaschen oder Tabletten wird dann anschließend aufgerundet um damit einen eventuell resultierend Verwurf rechnerisch einzubeziehen. Diese aufgerundete Anzahl an Infusionsflächen und Tabletten wird dann in Relation zu allen Packungsgrößen der Fertigarzneimittel gesetzt und die Anzahl der Arzneimittelpackungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ermittelt und anschließend wieder aufgerundet, sodass immer nur vollständige Packungen in die Berechnung einfließen Für die weitere Berechnung wird diejenige Wirkstärken-Packungsgrößenkombination mit den niedrigsten Kosten je Behandlungstag ausgewählt. Die oben ermittelte Anzahl an Packungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination wird dann mit ihren Arzneimittelpreisen (Stand Lauer Taxe) multipliziert, sodass sich die Kosten je Behandlungstag jeweils in Abhängigkeit von

Wirkstärke und Packungsgröße ergeben. In den sich anschließenden Schritten werden mit dieser preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination die Kosten für die Behandlungstage je Therapiezyklus errechnet. Diese Kosten je Therapiezyklus werden dann mit der in einem Jahr maximal möglichen Anzahl an Therapiezyklen mit diesem Arzneimittel multipliziert, sodass sich hier die standardisierten jährlichen Therapiekosten abbilden.

Für Capecitabin in der oralen Therapie werden die für die Patientinnen in der Einnahme geeignetsten Wirkstärken ausweislich der Fachinformation zu Xeloda® zugrunde gelegt. Die Patientinnen müssen demzufolge über zwei Einzeldosierungen verteilt täglich insgesamt zehn Tabletten einnehmen: Zwei Tabletten mit 150 mg und acht Tabletten a 500 mg Capecitabin erzielen die für den Behandlungstag nötige Gesamtwirkstärke von ca. 4300 mg Capecitabin.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht einbezogen.

Für die Patientinnenpopulation a) ergeben sich keine Kosten für zusätzliche regelhafte Leistungen. Für die Patientinnenpopulation b) werden die Kosten für die Prämedikation der Gesamtpopulation unter einer Arzneimitteltherapie mit Neotaxan® (Paclitaxel) berücksichtigt und den Jahrestherapiekosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte hinzugerechnet.

3. Verfahrensablauf

Der Wirkstoff Eribulin wurde am 1. Mai 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer Eisai GmbH hat am 28. April 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 28. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 21. Juli 2011 statt.

Die Firma Eisai hat mit Datum vom 26. April 2011, eingegangen am 28. April 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 27. Juni 2011 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Oktober 2011 hat die Firma Eisai ein überarbeitetes Dossier beim G-BA eingereicht, zu dem nach § 11 5. Kapitel Verfo des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit durchgeführt wurde. Das abschließend überarbeitete Dossier wurde am 31. Oktober 2011 eingereicht.

Das IQWiG wurde mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Eribulin mit Beschluss vom 1. August 2011 beauftragt. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2012 übermittelt und am 1. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA zusammen mit dem

Dossier veröffentlicht. Damit wurde zugleich das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 22. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen der AG § 35a am 28. Februar 2012 und 13. März 2012 beraten. In den Sitzungen des Unterausschusses am 19. März 2012 und 3. April 2012 wurde die Beschlussvorlage beraten und konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Juni 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	16. Juni 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. März 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2012 13. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
AG § 35a	27. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a 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 3. Mai 2012 (BAnz AT 01.06.2012 B6), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eribulin wie folgt ergänzt:

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 ³]	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. ⁵]	346 [303,0;n.d. ⁵]	0,68 [0,381;23] AD= 100	0,201	0,65 [0,46; 0,91]	0,013
	Vinorelbin	421 [356,0;n.d. ⁵]	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

³ KI: Konfidenzintervall

⁴ HR: Hazard Ratio

⁵ n.d.: nicht darstellbar

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-haltigen 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

Patientinnenpopulation 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]	Median Überleben in Tagen KM ² [95%-KI ³]	HR ⁴ [95%-KI ³] absolute Differenz in Tagen (AD)	p-Wert	HR ⁴ [95%-KI ³]	p-Wert	
Auswertungszeitpunkt 1	Gesamtüberleben in Tagen, Median						
	Taxan	365 [261,0;480,0]	493 [272,0;n.d. ⁵]	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. ⁵]	0,98 [0,51;1,88] AD= 54	0,955		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Taxan und Anthrazyklin verfügbar						
Auswertungszeitpunkt 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 Taxan und Anthrazyklin 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 ⁶	RR ² 1,06 [1,02; 1,10]; p < 0,001 ³
Schwere UEs ^{5,6}	
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

⁶ UE: unerwünschte Ereignisse

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 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), i.v.	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), i.v.	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), i.v.	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

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), i.v.	44.411,82 €
Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma), oral Tabletten	7438,08 €
Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp), i.v.	7.439,12 €

b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage 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 tgl., 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) Doxorubicin-Hydrochlorid	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)	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 ¹ 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 (Epi NC [®] , 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

¹ laut Fachinformation

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-Verhältnis⁴ gültiger Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr	Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
Paclitaxel Neotaxan®	Prämedikation: Bei allen Patientinnen 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. April 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

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 15. Juni 2012
BANz AT 15.06.2012 B3
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Mai 2012 (BANz AT 01.06.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Eribulin wie folgt ergänzt:

Eribulin

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. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Patientinnenpopulation 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 ³]	HR ⁴ [95 %-KI ³]; absolute Differenz in Tagen (AD)	p-Wert	HR ⁴ [95 %-KI ³]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt 1	Gesamtüberleben in Tagen, Median					
Cape- citabin	446 [356,0;n.d. ⁵]	346 [303,0;n.d. ⁵]	0,68 [0,381;23] AD= 100	0,201	0,65 [0,46; 0,91]	0,013
Vinorelbin	421 [356,0;n.d. ⁵]	255 [191,0;380,0]	0,63 [0,42;0,96] AD= 166	0,03		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Capecitabin und Vinorelbin verfügbar						

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Patientinnenpopulation 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 ³]	HR ⁴ [95 %-KI ³]; absolute Differenz in Tagen (AD)	p-Wert	HR ⁴ [95 %-KI ³]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt 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
³ KI: Konfidenzintervall
⁴ HR: Hazard Ratio
⁵ n.d.: nicht darstellbar

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-haltigen 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

Patientinnenpopulation 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]	Median Überleben in Tagen KM ² [95 %-KI ³]	HR ⁴ [95 %-KI ³]; absolute Differenz in Tagen (AD)	p-Wert	HR ⁴ [95 %-KI ³]	p-Wert
Auswertungszeitpunkt 1	Gesamtüberleben in Tagen, Median					
Taxan	365 [261,0;480,0]	493 [272,0;n.d. ⁵]	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. ⁵]	0,98 [0,51;1,88] AD= 54	0,955		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: keine Daten für Taxan und Anthrazyklin verfügbar						
Auswertungszeitpunkt 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 Taxan und Anthrazyklin verfügbar						

¹ TPC: treatment of PHYSICIANS's choice
² KM: Kaplan Meier
³ KI: Konfidenzintervall
⁴ HR: Hazard Ratio
⁵ n.d.: nicht darstellbar



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 ¹]/Ereignisanteil Eribulin vs. TPC (relevante Teilpopulation)/p-Wert/Wahrscheinlichkeit ¹
Nebenwirkungen	
Gesamtrate UEs ⁶	RR ² 1,06 [1,02; 1,10]; p < 0,001 ³
Schwere UEs ^{5, 6}	
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 ⁶	RR ² 0,97 [0,75; 1,25]; p = 0,818 ³
Abbruch wegen UEs ⁶	RR ² 0,87 [0,60; 1,25]; p = 0,452 ³

¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

² RR: 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).

⁶ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

UE: unerwünschte Ereignisse

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

Zielpopulation: 6 000 bis 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 bis 5 850 (entspricht ca. 75 % der in der EMBRACE-Studie ausgewerteten Patientenpopulation)

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

ca. 1 130 bis 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), i.v.	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), i.v.	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), i.v.	0,88	1,4	2,45056	3	34	102
Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma), oral Tabletten	150	2 x 1 250	2 x 2 150 ²	2 x 1	238	476
	500			2 x 4		1 904



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
Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp), i.v.	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

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), i.v.	44 411,82 €
Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma), oral Tabletten	7 438,08 €
Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp), i.v.	7 439,12 €

b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage 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 tgl., 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) Doxorubicin-Hydrochlorid	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)	Dosis-intensivierte Therapie: Zyklen	Dosisintensivierte Therapie: 1 Tag, jeweils 1 x tgl., alle (21-) 28 Tage	1	13	13



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus ¹		Behandlungstage je Zyklus	Anzahl Zyklen im Jahr	Behandlungstage je Patientin je Jahr
Epirubicin (Epi NC [®] , Neocorp)	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 ¹ 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 (Epi NC [®] , 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

¹ laut Fachinformation

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	2 998,51 €	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	1 873,25 €	1 596,56 € [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	2 135,73 €	2 031,91 € [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 €]



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke in mg je Ampulle oder Tablette	Packungsgröße	Kosten ³ (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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-Verhältnis⁴ gültiger Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin pro Jahr	Kosten pro Einheit	Gesamtkosten pro Jahr
Paclitaxel Neotaxan [®]	Prämedikation: Bei allen Patientinnen 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	6 256,68 €
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

- Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. April 2012 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 19. April 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 VDer Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Eribulin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Eribulin (HalavenTM) gemäß Fachinformation:

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.

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe

- Proteinkinase-Inhibitoren;
- Anti-HER2-Antikörper,
- Folsäure-Antagonisten oder Pyrimidin-Analoga, wie Capecitabin, Vinorelbin, Zytostatische Antibiotika;
- Stickstofflost-Analoga,
- Anthrachinonderivate,
- Vinca-Alkaloide, wie Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin
- Anthrazykline oder Taxane, wie Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

(1) Der GBA hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft. Für das Anwendungsgebiet sind mehrere Wirkstoffe aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen zugelassen. Für Capecitabin und Vinorelbin liegen in Leitlinien entsprechende Empfehlungen als Therapieoption nach Anthracyclin- und Taxan-Vorbehandlung vor. Gemcitabin kommt aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung in der Monotherapie und eines negativen off-label Votums nicht in Betracht.

(2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht

(3) Es liegt eine DMP Brustkrebs aus dem Jahre 03/2011 vor.: Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.

(4) Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind die Wirkstoffe Capecitabin und Vinorelbin als geeignet anzusehen (siehe hierzu: Anlage 2, Evidenzrecherche, in diesem Dokument).

(5) Vinorelbin unterliegt einem generischen Wettbewerb.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ist die: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthracyclin- oder Taxan-haltigen Therapie, falls die Patientinnen für diese Therapie geeignet sind.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

(1) Der GBA hat sich einen umfassenden Überblick über die zugelassenen Arzneimitteltherapien verschafft: Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierenden Brustkrebs, die für eine erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltigen Therapie infrage kommen, sind Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel zugelassen.

- (2) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht
- (3) DMP Brustkrebs 03/2011: Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.
- (4) Der Unterausschuss hat sich einen umfassenden Überblick über die Evidenz in den relevanten Arzneimitteltherapien verschafft. In der klinischen Praxis findet die erneute Behandlung mit Wirkstoffen aus der Erst- und Zweitlinientherapie – wie Anthrazykline und Taxane - Anwendung, sofern patientenindividuell die entsprechenden Voraussetzungen vorliegen, wie z.B. das zuvor erzielte Ansprechen oder die kumulative Toxizität. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst daher auch die Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie, womit die Anwendung als Mono- oder als Kombinationstherapie in Betracht kommt (siehe hierzu: Anlage 2, Evidenzrecherche in diesem Dokument).
- (5) Docetaxel unterliegt der Festbetragsregelung

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:

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

Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor.

Begründung:

Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses zu Eribulin in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebses ist das vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier und der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier statistisch signifikant zu zwei Auswertungszeitpunkten einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich für die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie dargestellt. Im Rahmen der dem Dossier zugrundeliegenden EMBRACE-Studie waren aber über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus auch andere onkologische Therapieverfahren eingesetzt worden. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Operationalisierung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen ein, die im Vergleichsarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm nach der patientenindividuellen Therapieentscheidung des Arztes (TPC) erhalten hätten. Diese nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe ziehen z.T. eine hohe Patientenzahl auf sich. Zu ihnen zählt z.B. Gemcitabin in der Monotherapie, das mit ca. 20 % der Patientinnen einen erheblichen Anteil der Gesamtpopulation einnimmt. Gemcitabin in der Monotherapie kommt aber aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung und eines negativen off-label Votums der Expertengruppe nach § 35 c Abs.1 SGB V als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Damit entsprechen die vom

pharmazeutische Unternehmer in den Modulen 1-4 vorgelegten Ausführungen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht mittels eigener Berechnungen anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorhandenen Daten eine zusammenfassende Auswertung über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dabei für beide Auswertungszeitpunkte nicht signifikant. Allerdings weisen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Die Ursache der Heterogenität kann mit der Möglichkeit, eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen zu erhalten, erklärt werden. Die Unterteilung dieser Patientenpopulation in die Subpopulationen a) und b) zeigt im Nutzenbewertungsbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die Subpopulation a), für den 1. Auswertungszeitpunkt, für den 2. Auswertungszeitpunkt war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, aber in gleicher Effektrichtung zu beobachten. Der G-BA wertet dies zusammengenommen als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zwar eine neue Auswertung auf Grundlage von patientenindividuellen Daten aus der EMBRACE-Studie vorgebracht. Er folgt damit der Abgrenzung der Patientenpopulation a) durch das Merkmal „Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen“ versus „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“. Diese nachgereichten Auswertungen beziehen sich nur auf den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht auf weitere relevante Endpunkte wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Daten zur Toxizität.

Auch für die Betrachtung der Schadensaspekte hat der pharmazeutische Unternehmer nur die Gesamtpopulation herangezogen. Im Dossier fanden sich keine Daten, die eine zur Gesamtmortalität analoge Bewertung ermöglicht hätten. Auch im Stellungnahmeverfahren wurden keine detaillierten Analysen zu den Nebenwirkungen vorgelegt. Daher wurden die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Aus diesen Daten leitet sich ein statistisch signifikantes höheres Nebenwirkungsrisiko für Eribulin auch bei schweren unerwünschten Ereignissen ab. So zeigt Eribulin bei der CTCAE-Klassifizierung der Unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) statistisch signifikant mehr Ereignisse bei den Schweregraden 3 und 4. Der Schweregrad 3 umfasst dabei schwere Ereignisse; der Schweregrad 4 beschreibt lebensbedrohliche oder zu einer Behinderung führende Ereignisse. Ein größerer Schaden von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a) kann aufgrund der nicht vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Zudem sind die Patientinnen in beiden Armen der Studienpopulation durchschnittlich jünger als in der Gesamtbevölkerung und in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand. 92 % der Patientinnen haben ein ECOG von 0-1 (Klassifikation des Allgemeinzustandes nach der Eastern Cooperative Oncology Group), das heißt eine normale, uneingeschränkte bis mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität.

Im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sieht der G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a). Eine Aufschlüsselung der Schadensaspekte für diese Teilpopulation wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, daher zieht der G-BA zur Beurteilung die zur Verfügung stehenden Auswertungen der Gesamtpopulation (Eribulin- und TPC-Arm) heran. Hier sind ausgeprägte Schadensaspekte von Eribulin zu beachten. Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vor. Der G-BA hält daher in der Gesamtschau eine Einstufung des Zusatznutzens als gering für gerechtfertigt.

Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientenpopulationen jeweils nur geringe Patientenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen feststellen lässt.

b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel) infrage kommen

Für Patientinnen, die für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation b) liegt zu keinem Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Wie schon bei Population a) ausgeführt, hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine isolierte Betrachtung der Schadensaspekte für die relevante Population b) ermöglicht hätten, daher wurde hilfsweise die Bewertung der Gesamtpopulation herangezogen. Aufgrund des für die Gesamtpopulation erhöhten Risikos für schwere Nebenwirkungen, basierend auf den Auswertungen einer Studie und der Fachinformation zu Eribulin, und des nicht belegten Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für das Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses Folgendes: Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.

Als eine mögliche Quantifizierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens lässt § 5 Abs. 7 AM-NutzenV in Nr. 6 ausdrücklich auch die Feststellung zu, dass der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer ist, als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insoweit besteht aber nach Nr. 6 der Vorbehalt, dass § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV unberührt bleibt. Danach darf die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen. Die Zulassung bindet deswegen den G-BA insoweit, als für das betreffende Arzneimittel als solches kein negatives Nutzen/Risikoverhältnis angenommen werden darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet als solche keinen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung zweier Arzneimitteltherapien zueinander bezieht. In der der Zulassung zugrunde gelegten EMBRACE-Studie konnte im Vergleichsarm zu Eribulin eine Chemotherapie (als Monotherapie), eine hormonelle Therapie, eine für die Krebsbehandlung zugelassene biologische Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie verwendet werden. Diese Therapien umfassen aber über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehende Therapien. Nur 25 % der in der Zulassung betrachteten Gesamtpopulation erhielten die für die relevante Teilpopulation bestimmte Vergleichstherapie, nämlich Taxane und Anthrazycline. Insofern ist die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte Vergleichstherapie nicht identisch mit den Komparatoren der Zulassungsstudie. Die Effekte, die im Rahmen der Zulassung in der betrachteten Gesamtpopulation der Studie beobachtet werden, können nicht ohne Weiteres auf die Teilpopulation der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Patientinnen übertragen werden.

Die Feststellung eines Anhaltspunktes für einen geringeren Nutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützt sich insbesondere auf ein vermutetes höheres Schadenspotential und nicht auf eine Unterlegenheit im Nutzen. Das Schadenspotential des bewerteten Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht aber nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV unter dem Gesichtspunkt einer Verringerung von Nebenwirkungen in die vergleichende Bewertung ein. Dies kann nicht nur dann gelten, wenn bei gleichem Nutzen der Zusatznutzen eines neu bewerteten Arzneimittels ausschließlich in einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Im Interesse eines wirksamen Schutzes der Patienten vor überhöhten Gesundheitsrisiken eines neuen Wirkstoffes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darf vielmehr insbesondere ein nur geringer oder noch gar nicht belegter

Zusatznutzen nicht durch ein im Ausmaß hohes Schadenspotential erkaufte werden. Es kommt deswegen im konkreten Fall nicht auf die grundsätzlich klärungsbedürftige Fragestellung an, ob bei einem nur unter Inkaufnahme höherer Nebenwirkungen erreichbaren Zusatznutzen, diese Nebenwirkungen gegengerechnet werden dürfen.

Nach § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenV wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für ein Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht ist. Daraus ergibt sich zunächst, dass die Feststellung dazu, ob ein Zusatznutzen belegt ist, sich auf den Zeitpunkt der Entscheidung beziehend nicht mit einer Wahrscheinlichkeitsvermutung verbunden werden darf. Besteht vielmehr im Zeitpunkt der Entscheidung bereits die Wahrscheinlichkeit eines belegbaren Zusatznutzens, muss dies zur Feststellung eines Anhaltspunktes für einen solchen Zusatznutzen führen.

Darüber hinaus ergibt sich aus dieser Formulierung im Zusammenhang mit der einleitend genannten Regelung in § 5 Abs. 7 Nr. 6 AM-NutzenV aber auch, dass sich jedenfalls nach dem Wortlaut der Vorschrift das „Ausmaß des Zusatznutzens“ auch als geringerer Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie feststellen lässt, soweit nicht die positive Nutzen/Risikobewertung des Arzneimittels als solches in Frage gestellt wird. Dann gelten aber auch die Wahrscheinlichkeitsbewertungen für diese Feststellung. Es muss sogar wegen der Begrifflichkeit einer gesetzlich vorgegebenen Feststellung zum „Ausmaß eines Zusatznutzens“ und erwartbarer Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeitsprüfung im besonderen Maße darauf geachtet werden, dass die inhaltliche Bedingtheit der Aussage von der erwarteten weitergehenden Klärung der Evidenz besonders deutlich gemacht wird. Dem dient auch die vorgesehene Fristsetzung.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Eribulin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für Eribulin signifikant größer war. Toxizitätsdaten und das Nebenwirkungsrisiko für die Subpopulationen zu a) und b) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine weitere Studie (EMBRACE 2) für Eribulin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und zur Lebensqualität für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung differenziert nach den Subpopulationen zu a)

und b) ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Nebenwirkungsprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Unter Berücksichtigung, dass eine neue Studie vom pharmazeutischen Unternehmer bereits initiiert ist, wird hierfür eine Frist von 2 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Halaven® (Eribulin) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Eribulin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Eribulin aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Die Abgrenzung der beiden Patientenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.

Zielpopulation: vortherafierte Brustkrebspatientinnen mit Stadium III (IIb)-IV

Die Zielpopulation wird als Spanne angegeben: Der untere Wert bezieht sich auf die Hochrechnung der Inzidenz der Brustkrebsfälle aus dem Krebsregister Schleswig Holstein (95 % Füllungsgrad) des Jahres 2007 auf Gesamt-Deutschland. Der obere Wert wird auf der Grundlage der Todesfälle durch Brustkrebs in Deutschland im Jahre 2008 berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die verstorbenen Patientinnen sich überwiegend in den fortgeschrittenen Stadien III-IV ihrer Brustkrebserkrankung befanden. Bei beiden Werten wird die Annahme zugrunde gelegt, dass 50 % der Patientinnen in den Stadien III-IV vortherafiert sind..

Aufteilung auf die Subpopulation

Die Aufteilung der Patientenpopulationen a) und b) erfolgte auf der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungsstudie (Embrace-Studie). Die Berechnungsbasis ist die in der Nutzenbewertung ausgewertete Anzahl von insgesamt 762 Patienten. Bezogen auf diese Patientenanzahl ergibt sich für die Patientenpopulation a) ein Anteil von ca. 75%, für die Patientenpopulation b) ein Anteil von ca.25 %.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

2.2.4 Therapiekosten

Die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten werden standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Diese Berechnungsweise erlaubt einen

sachengerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien. Die Berechnungen zur Dosierung werden ebenfalls standardisiert auf die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,7504 m² für Frauen im Alter von >18 Jahren und folgen damit den Angaben im Dossier zu Eribulin. Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche ist der Mikrozensus 2009 [18]. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppegewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen. Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² ermittelt [17]: Körperoberfläche [m²] = (Körpergewicht 0,425 [kg] * Körpergröße 0,725 [cm] * 71,84 [m² / kg * cm]) / 10.000.

Die standardisierten Arzneimittelkosten werden auf der Grundlage der preisgünstigsten Arzneimittelpackung erhoben und sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufs-preisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 oder 3a SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V ausgewiesen. Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht herangezogen, da sie dynamisch verhandelt wird, ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und sich deshalb für eine standardisierte Kostenerhebung nicht eignet.

Im ersten Schritt wird der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag anhand der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Auf Grundlage dieses Arzneimittelverbrauchs wird errechnet wie viele Infusionsflaschen oder Tabletten in der jeweiligen Wirkstärke für einen Behandlungstag benötigt werden. Die Anzahl der benötigten Infusionsflaschen oder Tabletten wird dann anschließend aufgerundet um damit einen eventuell resultierend Verwurf rechnerisch einzubeziehen. Diese aufgerundete Anzahl an Infusionsflaschen und Tabletten wird dann in Relation zu allen Packungsgrößen der Fertigarzneimittel gesetzt und die Anzahl der Arzneimittelpackungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ermittelt und anschließend wieder aufgerundet, sodass immer nur vollständige Packungen in die Berechnung einfließen. Für die weitere Berechnung wird diejenige Wirkstärken-Packungsgrößenkombination mit den niedrigsten Kosten je Behandlungstag ausgewählt. Die oben ermittelte Anzahl an Packungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination wird dann mit ihren Arzneimittelpreisen (Stand Lauer Taxe) multipliziert, sodass sich die Kosten je Behandlungstag jeweils in Abhängigkeit von Wirkstärke und Packungsgröße ergeben. In den sich anschließenden Schritten werden mit dieser preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination die Kosten für die Behandlungstage je Therapiezyklus errechnet. Diese Kosten je Therapiezyklus werden dann mit der in einem Jahr maximal möglichen Anzahl an Therapiezyklen mit diesem Arzneimittel multipliziert, sodass sich hier die standardisierten jährlichen Therapiekosten abbilden.

Für Capecitabin in der oralen Therapie werden die für die Patientinnen in der Einnahme geeignetsten Wirkstärken ausweislich der Fachinformation zu Xeloda® zugrunde gelegt. Die Patientinnen müssen demzufolge über zwei Einzeldosierungen verteilt täglich insgesamt zehn Tabletten einnehmen: Zwei Tabletten mit 150 mg und acht Tabletten a 500 mg Capecitabin erzielen die für den Behandlungstag nötige Gesamtwirkstärke von ca.4300 mg Capecitabin.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht einbezogen.

Für die Patientenpopulation a) ergeben sich keine Kosten für zusätzliche regelmäßige Leistungen. Für die Patientenpopulation b) werden die Kosten für die Prämedikation der Gesamtpopulation unter einer Arzneimitteltherapie mit Neotaxan® (Paclitaxel) berücksichtigt und den Jahrestherapiekosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte hinzugerechnet.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Eribulin - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Eribulin

Steckbrief

- Wirkstoff: Eribulin
- Handelsname: Halaven®
- Therapeutisches Gebiet: Brustkrebs
- Pharmazeutischer Unternehmer: Eisai GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.05.2011
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.02.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2012
- Beschlussfassung: Mitte April 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-05-01-D-005)

- [Modul 1 \(394,3 kB\)](#)
- [Modul 2 \(259,8 kB\)](#)
- [Modul 3 \(889,5 kB\)](#)
- [Modul 4 \(1,2 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(447,4 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2012
- Mündliche Anhörung: 06.03.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@o-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Eribulin - 2011-05-01-D-005*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/>

01.02.2012

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eribulin - 2011-05-01-D-005*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.03.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.02.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 01.02.12 [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Vertrauliche Unterlaae für den UA Arzneimittel des G-BA am 06.03..2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
nach § 91 SGB V



Mündliche Anhörung am 06.03.2012 um 9:00-10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Eribulin

Stand: 28.02.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
 - Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.02.2012
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.02.2012
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.02.2012
Celgene GmbH	21.02.2012
Roche Pharma GmbH	21.02.2012
Eisai GmbH	22.02.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.02.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.02.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (dgho)	22.02.2012
Kommission Mamma der AGO (Prof. Möbius)	22.02.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Eisai GmbH	Herr Dr. Hübschen Frau Dr. Aidelsburger Herr Dr. Schwenke Herr Mehlig	23.02.2012
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Herr Neugebauer Frau Plesnila-Frank	27.02.2012
Celgene GmbH	Frau Briswalter Frau Reh	28.02.2012
Roche Pharma GmbH	Herr Dr. Ruof Herr Dr. Andre	27.02.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Dr. Spehn Herr Dr. Walter	27.02.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Herr Dr. Sievert Herr Dr. Frick	02.03.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Herr Dr. Throm Herr Dr. Dintsios	16.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (dgho)	Herr Prof. Dr. Wörmann	15.02.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	21.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin/Halaven®
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Eribulin (Halaven®) (Dossier-Nr. 2011-05-01-D-005) wurde fristgerecht per Kurier an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 31.10.2011 übergeben.</p> <p>Die europäische Zulassung für Halaven® wurde am 17.03.2011 für folgendes Anwendungsgebiet auf Basis einer pivotalen Studie erteilt:</p> <p>„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 (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ [1]</p> <p>In ihrem Dossier zur Nutzenbewertung hat die EISAI GmbH auf Basis der pivotalen Studie „EMBRACE“ (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen erbracht. Wiederholt durchgeführte Literaturrecherchen (zuletzt im Januar 2012, Anhang 2) haben gezeigt, dass die EMBRACE-Studie die einzige randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial - RCT) ist, die eine Monochemotherapie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat.</p> <p>Für Eribulin wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante</p>	<p>Zu den hier im allgemeinen Teil der Stellungnahme skizzierten Themen wird auf die sich anschließenden Ausführungen zu den spezifischen Aspekten in dieser Stellungnahme verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung des Überlebens als herausragendes Therapieziel für die Patienten nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie nachgewiesen. Der Nachweis erfolgte im Vergleich zu einer, auch der deutschen klinischen Versorgungsrealität entsprechenden, patientenindividuell bestimmten Behandlung nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice-TPC).</p> <p>Da das IQWiG seine Nutzenbewertung von Eribulin im Bericht Nr. 116 ausschließlich auf der vom Institut vorgenommenen Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufbaut, versäumt es das IQWiG, dem G-BA eine umfassende Information zum möglichen Zusatznutzen von Eribulin zur Verfügung zu stellen. Zu einer umfassenden Information des G-BA gehört auch eine Aufarbeitung des vollständigen Dossiers eines pharmazeutischen Unternehmens; im vorliegenden Fall ist das nicht geschehen, da das IQWiG an einigen Stellen darauf verwies, dass der pU dem G-BA in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht immer gefolgt sei und daher entsprechende Passagen des Dossiers nicht bewertet werden müssten. Die vom G-BA im Beratungsgespräch genannte zweckmäßige Vergleichstherapie hat vor der Nutzenbewertungsentscheidung noch keinen abschließend bindenden Charakter, so dass die EISAI GmbH das Vorgehen des IQWiG nicht nachvollziehen kann, das Dossier an vielen Stellen unbewertet zu lassen. Die nicht betrachteten Aspekte sind jedoch von hoher Relevanz und dürfen dem G-BA nicht vorenthalten werden.</p> <p>Deswegen geben wir nachfolgend eine relevante kurze Zusammenfassung aus Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Eribulin wieder, die den Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise beschreibt:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu Abschnitt 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß</p> <p>Die EMBRACE Studie ist eine randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische, klinische Phase III-Studie. Untersucht wurden Frauen, die an lokal rezidiviertem 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 der Randomisierung festgelegt. In der Kontrollgruppe erhielten 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</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 im Nutzendossier präsentierten vorgesehenen Endpunkte der Studie (Gesamtüberleben, Overall Survival – „OS“ und 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 ausgewählten post hoc Subgruppenanalysen unterstreichen ebenso wie Sensitivitätsanalysen den Nachweis eines Überlebensvorteils unter der Behandlung von Eribulin im Vergleich zu der Kontrollgruppe.</p> <p>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</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beleg eines erheblichen Zusatznutzens vor.</p> <p>Das Toxizitätsprofil von Eribulin entsprach laut European Public Assessment Report (EPAR) dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster, auch bezüglich der hämatologischen Effekte [2]. So wurden bezüglich der unerwünschten Ereignisse (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 dieses sekundären Endpunktes 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Somit ist Eribulin der einzige Wirkstoff mit belegtem erheblichem</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie.</p> <p>Zu Abschnitt 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise</p> <p>Die EMBRACE Studie entspricht nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib [3, 4]. 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 [5]. 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</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 Gesamtüberleben zeigt ebenso kein Verzerrungspotential, das die Aussagekraft der Studie mindert.</p> <p>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.</p> <p>Da das Studiendesign dem 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 sowie einer Sichtung der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>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 [6] 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.</p>	
<p>1. Die Vorgehensweise des IQWiG zur Nutzenbewertung lässt erkennen, dass im Fall einer vom IQWiG so interpretierten ganz- oder teilweisen Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine umfassende Bewertung der von einem pU vorgelegten Evidenz nicht erfolgt.</p> <p>Die EISAI GmbH weist den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) darauf hin, dass der G-BA durch diese Methodik unvollständig vom IQWiG informiert wird und eine umfassende kritische Würdigung der vom pU vorgelegten Evidenz ausbleibt.</p> <p>Da die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst bei der Nutzenbewertungsentscheidung des G-BA abschließend erfolgt, [4] ist es für eine abschließende (und möglichst objektive) Entscheidungsfindung notwendig, dass von pU vorgelegte Nutzendossiers vollständig in Nutzenbewertungen des IQWiG</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie / Forderung nach vollständiger Nutzenbewertung des Dossiers</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG, die arzneimittelrechtliche Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels, das Stellungnahmeverfahren und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Alle vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgebrachten relevanten Studien und Argumente wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Grundlagen gewürdigt und bewertet. Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt der im Nutzenbewertungsbericht dargestellten Abgrenzung der Patientenpopulation, da die zusammenfassenden Analysen des IQWiGs zum Gesamtüberleben der Patientinnen, die die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gewürdigt werden.</p> <p>Die EISAI GmbH schlägt aus diesem Grund vor, immer eine vollständige kritische Würdigung des Nutzendossiers vorzunehmen, unabhängig von einer Interpretation des IQWiG, dass der pU möglicherweise von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen ist und deswegen das Dossier nicht bewertet werden muss oder Teile davon nicht betrachtet werden müssen.</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm erhalten hätten eine große Heterogenität aufwiesen und diese Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden konnte, dass Patientinnen eine erneute Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan erhielten und sich bei der separaten Analyse dieser Populationen Unterschiede für die Zusatznutzenbewertung ergaben. Der G-BA sieht es als erforderlich an, eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientinnengruppen vorzunehmen. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Aus der Tatsache, dass der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen der Nutzenbewertung neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Grundlage seiner Entscheidung macht, kann nicht geschlossen werden, dass er das Dossier nicht vollständig bewertet hat.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Behandlung von Patientinnen 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 die Patientin.</p> <p>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</p> <ul style="list-style-type: none"> - die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie <p>b) für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> - die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Epirubicin, Paclitaxel)
<p>2. Das IQWiG merkt zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens an, dass die Methodik zur Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert ist.</p> <p>Vom G-BA wurde als Ergebnis nach Prüfung der Stellungnahme von Prof. Dr. Dr. D. Strech zur Nutzenbewertung A11-02 (Ticagrelor) festgestellt:</p> <p>„Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Ticagrelor. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Ticagrelor. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG. Die vom Stellungnehmer angeregte wissenschaftliche und gesellschaftliche Diskussion zu den Kategorien des Zusatznutzens wird auch vom G-BA angestrebt.“[8] Auf die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Bezugnahme auf die in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 beschriebene Methodik ist auch in diesem Fall zu verzichten. Der G-BA sollte seine Entscheidung auch in diesem Verfahren zu Eribulin nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG treffen.</p>	<p>Methodik zur Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Eribulin Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>
<p>3. Zusammenfassend stellt die EISAI GmbH fest, dass die Herleitung der Kosten der Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesetzliche Krankenversicherung in Modul 3 des Nutzendossiers, Abschnitt 3.3 methodisch korrekt durchgeführt sowie transparent und nachvollziehbar berichtet wurde. Die methodischen Schritte und ggf.</p>	<p>Therapiekosten</p> <p>Zur Thematik „Therapiekosten“ wird auf die nachfolgenden Ausführungen zu den spezifischen Aspekten in dieser Stellungnahme, unter „Therapiekosten“ verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>getroffenen Annahmen wurden ausführlich begründet; dies gilt insbesondere auch für die Standardisierung des Zeitraumes der Behandlung auf 3 Monate, um eine übersichtliche Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten.</p> <p>Wenn man aber trotzdem dem Vorgehen des IQWiG mit der Nutzung der unterschiedlich langen Behandlungsdauer zu Eribulin und TPC folgen wollte, so logischerweise nur dann, wenn man auch den daraus resultierenden Unterschied in den medianen Überlebenszeiten und damit den erheblichen Zusatznutzen von Eribulin an anderer Stelle anerkennt. Ansonsten muss zwangsläufig der Eindruck entstehen, dass ergebnisorientiert Daten entweder selektiert werden oder aber unbeachtet bleiben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35, Z. 18ff.	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG folgt der Einschätzung der EISAI GmbH nicht, dass mit der vorgelegten EMBRACE Studie ein Beleg für einen Zusatznutzen erbracht ist. Als Grund hierfür wird angegeben, dass lediglich eine Studie vorliegt und nicht mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des IQWiG nicht erfüllt.</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Das Vorliegen nur einer Phase-III-Studie für die Beurteilung eines Zusatznutzens von Eribulin schränkt die hohe Ergebnissicherheit der EMBRACE Studie nicht ein. Die EMBRACE Studie erfüllt die besonderen Anforderungen, welche von der European Medicines Agency [6] für die Zulassung eines Medikamentes auf Basis nur einer pivotalen Studie in den „Points to Consider“ [6] gestellt und vom IQWiG für einen Beleg auf Basis nur einer Studie gefordert [7], werden. Die interne Validität ist wie in Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Eribulin (Halaven®) dargestellt gegeben.</p> <p>Die externe Validität wird durch das Studiendesign der EMBRACE Studie, insbesondere mit der realitätsnahen Vergleichstherapie</p>	

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>„Treatment of Physicians’s Choice“, und den ebenfalls der Realität entsprechenden breit gefassten Einschlusskriterien für die Studienpopulation, gewährleistet und ermöglicht so die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG auf S. 35 seines Berichtes [9] der Einschätzung der EISAI GmbH nicht folgt, aus der vorgelegten EMBRACE-Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin abzuleiten. Es verweist dabei auf seine Allgemeinen Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011 [7].</p> <p>Eben dort steht auf S. 38: „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [157]“, und verweist eben auf die o.g. „Points to Consider“ der EMA [6].</p> <p>Die EMA hat gerade auf Basis der einen pivotalen Studie, der EMBRACE-Studie, die Zulassung für Eribulin erteilt, also waren damit die Kriterien der für die EMA und ebenso die für das IQWiG relevanten Anforderungen der „Points to Consider“ erfüllt. Das IQWiG liefert keine Begründung, warum es hier von seinen Vorgaben laut Methodenpapier abweicht. Zudem fehlt eine detaillierte Begründung des IQWiG, welche der besonderen Anforderungen an die Studie nicht erfüllt sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des Belegs für einen Zusatznutzen</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie / Aussagekraft der Nachweise</p> <p>Auch wenn die EMBRACE-Studie die Anforderungen der EMA hinsichtlich einer arzneimittelrechtlichen Zulassung erfüllt, ist sie nur zum Teil geeignet die Fragestellungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu beantworten. Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf dieser Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen und nicht gleichgerichtete Effekte hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben in den beiden Patientinnenpopulationen a) und b) zeigen. Die Ergebnisse sind</p> <p>deshalb mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen feststellen lässt, die nicht mehr für eine Therapie mit Taxanen oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anthrazyklinen geeignet sind. Für Patientinnen, die für eine Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss dagegen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Zu dieser Thematik wird ergänzend auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Zweckmäßige Vergleichstherapie / Forderung nach vollständiger Nutzenbewertung des Dossiers“ und auf die nachfolgenden Ausführungen unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss,“ in dieser Stellungnahme verwiesen.

S. 25, Z. 10f. S. 31 Z. 8ff u.a.	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgt der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der EISAI GmbH. Das IQWiG merkt an anderer Stelle an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) eingeschlossenen Therapien, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abdecken (Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, Taxane, Anthrazyklone), aber auch darüberhinausgehende Therapien umfassen.</i></p> <p>Stellungnahme:</p>	Abgrenzung der Patientinnenpopulationen und zweckmäßige
--	---	--

<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgte durch den Vergleich von Eribulin gegen post hoc definierte Teilpopulationen entsprechend der vom IQWiG vorgenommenen Interpretation der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Vernachlässigung weiterer Therapieoptionen, die in der zur Nutzenbewertung zugrundeliegenden EMBRACE-Studie eingeschlossen waren. Die EISAI GmbH stellt fest, dass (Punkt 1) in der Nutzenbewertung durch das IQWiG die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie sinnverändernd umformuliert wird. Zudem spiegelt nach Ansicht der EISAI GmbH (Punkt 2) die Interpretation der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG die tatsächliche Versorgungssituation in Deutschland nicht wider und (Punkt 3) führt eine post hoc durchgeführte, ergebnisorientierte Unterteilung in Teilpopulationen (nach Wirksubstanz, bzw. Gruppen einzelner Wirkstoffe) potentiell aufgrund der kleineren Fallzahl in Teilpopulationen dazu, dass Therapieeffekte nicht mehr nachweisbar sind.</p> <p>Zu Punkt 1:</p> <p>Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA war ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV vorausgegangen, für das eine ausführliche und systematische Aufarbeitung der Therapiemöglichkeiten für das fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom durch die EISAI GmbH zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt mitgeteilt:</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin • Falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie“ 	<p>Vergleichstherapie</p> <p>Zur Thematik „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die nachfolgenden Ausführungen zu den spezifischen Aspekten in dieser Stellungnahme verwiesen.</p>
--	--

Der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die EISAI GmbH in der Erstellung des Dossiers gefolgt. Die Angaben des G-BA wurden dabei so interpretiert, dass die vom G-BA genannten Wirkstoffe als Behandlungsoption für die Studienärzte zur Behandlung der Patientinnen zur Verfügung gestanden haben müssen. Aus den Angaben des G-BA ist nicht ableitbar, dass **ausschließlich** die genannten Wirkstoffe betrachtet werden sollten. Vielmehr ist der Wortlaut: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe...“ offen für die von der EISAI GmbH vorgenommene Interpretation. Die Interpretation der EISAI GmbH wird auch von der Aussage des G-BA in der finalen Niederschrift gestützt, „...dass die Gesamtheit der genannten Wirkstoffe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (...). Ein Studiendesign mit einem Vergleichsarm, der diese Gesamtheit abbildet, wie z. B. „Treatment of Physician’s Choice“ mit den genannten Wirkstoffen, würde dem entsprechen.“. Die EISAI GmbH nutzte dann auch die Möglichkeit, die Daten der EMBRACE Studie in ihrer Gesamtheit zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin in Modul 4 darzustellen. Ohne jeden Zweifel bildet die EMBRACE Studie die Gesamtheit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die EISAI GmbH wurde in einem Schreiben zur Überprüfung auf Vollständigkeit (ca. eine Woche vor Einreichung des Dossiers) darauf hingewiesen, dass „die im zur Vorprüfung vorgelegten Dossier verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie maßgeblich von der vom G-BA bestimmten und im Beratungsgespräch mitgeteilten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht.“ Worin genau die Abweichung gesehen wurde, wurde nicht angegeben. Die EISAI GmbH passte daraufhin den Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie dem Originaltext vom G-BA in der Annahme, dass der Grund des Hinweises die bis dahin zusätzliche Nennung von Mitoxantron und insbesondere Gemcitabin war. Dies erschien nachvollziehbar wegen des G-BA Beschlusses vom 20. Mai 2010 zum Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim

<p>Mammakarzinom der Frau.[10]</p> <p>Im Gliederungspunkt 2.2 der Dossierbewertung des IQWiG wird der Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umformuliert: „Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, oder, • Falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie“) <p>Somit ist in der Nutzenbewertung des IQWiG die Wiedergabe der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht konsistent. Dies zeigt sich auch darin, dass in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung der einführende Satz „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:...” [9] nicht angeführt und statt dessen angegeben wird, dass die Nutzenbewertung gegenüber einer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin oder, • falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie“ <p>erfolgte.</p> <p>Diese Inkonsistenz bei der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG ist zum einen sinnverändernd und kann zum anderen dem Leser der Nutzenbewertung suggerieren, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einen Split in zwei Patientengruppen vorsieht, da ein wesentlicher Bestandteil der Formulierung des G-BA, „die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe (...)“, fehlt.</p> <p>Bei anderen – mittlerweile publizierten – Nutzendossiers anderer</p>	
---	--

pharmazeutischer Unternehmen wurden die festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, wenn sie zu einer Zerlegung der Gesamtstudienpopulation in Teilpopulationen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führten ,eindeutig formuliert, im Fall von Eribulin ist das nicht erfolgt [11, 12, 13].

Zu Punkt 2:

Die in den deutschen S3-Leitlinien [14] genannten Monochemotherapien umfassen die vom G-BA genannten Wirkstoffe und darüber hinaus weitere wie z.B. Mitoxantron und Gemcitabin. Aufgrund des G-BA Beschlusses vom 20. Mai 2010 ist der „Off-Label-Einsatz“ von Gemcitabin als Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom wegen des nicht gesicherten klinischen Nutzens nicht gerechtfertigt. Gleichwohl wurde in der zusammenfassenden Dokumentation [10] über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau auf den Einwand aus der Stellungnahme der Firma Lilly hin festgestellt, dass § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V gilt, „d.h. der Vertragsarzt kann die Arzneimittel ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.“ Somit ist bei einer patientenindividuell bestimmten Chemotherapie durchaus mit dem Einsatz von Gemcitabin in der 3. oder nachfolgenden Behandlungslinie zu rechnen, was aktuelle Marktdaten zur praktischen Anwendung sehr deutlich widerspiegeln (siehe Anhang 1). Die angeführten Marktdaten zeigen, dass Gemcitabin in nennenswertem Umfang in einer fortgeschrittenen Therapielinie in Monotherapie in der tatsächlichen Versorgungssituation eingesetzt wird. Andererseits wurde trotz offensichtlichen Fehlens einer Indikation für die Monotherapie für 5-Fluorouracil (5-FU) diese Substanz als eine der zweckmäßigen Vergleichstherapien genannt (von der EISAI GmbH konnte keine Fachinformation eines Präparates identifiziert werden, die eine Dosierungsangabe von 5-FU zur Monotherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten

Berücksichtigung von Monochemotherapien, insbesondere Gemcitabin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Operationalisierung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer Patientinnen ein, die im Vergleichsarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm nach der patientenindividuellen Therapieentscheidung des Arztes (TPC) erhalten hätten. Diese nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe ziehen z.T. eine hohe Patientenzahl auf sich. Zu ihnen zählt z.B. Gemcitabin in der Monotherapie, das mit ca. 20 % der Patientinnen einen erheblichen Anteil der Gesamtpopulation einnimmt. Gemcitabin in der Monotherapie kommt aber aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung und eines negativen off-label Votums der Expertengruppe nach § 35 c Abs.1 SGB V als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Damit entsprechen die vom pharmazeutische Unternehmer in den Modulen 1-4 vorgelegten Ausführungen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Wirkstoff 5-Fluorouracil ist nicht vom Anwendungsgebiet der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst und ist deshalb als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin nicht geeignet und im Beschluss zur Nutzenbewertung für Eribulin vom 19. April 2012 nicht aufgeführt. Zudem war in der EMBRACE-Studie nur eine Patientin vorhanden, die mit 5-Fluorouracil therapiert wurde.

Brustkrebs angibt). Insofern sollte auch Gemcitabin in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Als weiterer Aspekt die aktuelle Versorgungssituation betreffend wird darauf hingewiesen, dass sich zertifizierte Brustkrebszentren verpflichten, Patienten nach den Therapieempfehlungen aktueller Leitlinien zu behandeln. Eben diese empfehlen u.a. bei Patienten im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium auch Gemcitabin in der Monotherapie. Für eine umfassendere Darstellung von Therapieempfehlungen sei auf Anhang 1 verwiesen.

Zu Punkt 3:

Vor dem Hintergrund, dass der G-BA in der Niederschrift betont hat, dass es wesentliche Aspekte der internen Beratung waren, „welche Therapieoptionen in der gegebenen Situation in der klinischen Praxis Anwendung finden und welche Entscheidungen dabei zugrunde gelegt werden können.“, dies auch „vor dem Hintergrund der extrem limitierten Evidenz zur Therapie nach Anthracyclin- und Taxan-Vorbehandlung und der stark patientenindividualisierten Therapieentscheidungen,...“ ist die EMBRACE Studie **in ihrer Gesamtheit** zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin in Modul 4 heranzuziehen. Zu keinem Zeitpunkt vor Dossiereinreichung wurde in Gesprächen mit dem G-BA die Forderung gestellt, Analysen für post-hoc definierte Teilpopulationen durchzuführen und dadurch die Integrität der prospektiv für die gesamte Studienpopulation geplanten und qualitativ hochwertigen Studie in ihrer Aussagekraft zu begrenzen. Ein solches Vorgehen durch ein pharmazeutisches Unternehmen müsste als ergebnisgesteuertes Berichten von Studienresultaten eingeschätzt werden. Im Umkehrschluss müssen post-hoc Analysen durch das IQWiG mit dem Ziel, Teilpopulationen zu identifizieren, die besonders von einer Therapie profitieren als eben dieses ergebnisgesteuerte Berichten angesehen werden.

Vorgeschlagene Änderung:

- Berücksichtigung der Interpretation der EISAI GmbH zur

Zu den Themen „ Abgrenzung der Patientinnenpopulationen“ und „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wird auf die nachfolgenden Seiten dieser Stellungnahme verwiesen

Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie und Bewertung der durch die EISAI GmbH vorgelegten Evidenz zum Zusatznutzen von Eribulin für die Gesamtpopulation der EMBRACE Studie wie in Modul 4 des Dossiers präsentiert.</p> <p>- Anpassung der vom IQWiG interpretierten und umformulierten zweckmäßigen Vergleichstherapie an den genauen Wortlaut der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an entsprechenden Stellen der Dossierbewertung</p>	<p>Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt:</p> <p>patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin - falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie <p>Auch wenn die EMBRACE-Studie die Anforderungen der EMA hinsichtlich einer arzneimittelrechtlichen Zulassung erfüllt, ist sie nur zum Teil geeignet die Fragestellungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu beantworten. So haben in der EMBRACE-Studie 39 % der Patientinnen nicht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer hat seine Auswertungen in Modul 4 seines Dossiers trotzdem ausschließlich auf die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie bezogen und damit Patientinnen einbezogen, die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Diese Vorgehensweise ist deshalb nicht geeignet den Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen. Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht deshalb eigene Berechnungen aufgrund des im Dossier vorgelegten Datenmaterials zu der Patientinnenpopulation durchgeführt, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hat, bzw. im Eribulinarm erhalten hätte. Da die zusammenfassende Analysen des IQWiGs zum Gesamtüberleben dieser relevanten Patientinnenpopulation große Heterogenität aufwiesen und diese Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden konnte, dass Patientinnen eine erneute Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan erhielten und sich bei der separaten Analyse dieser Populationen Unterschiede für die Zusatznutzenbewertung ergaben, sieht der G-BA es als erforderlich</p>
--	---	---

		<p>an, eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Patientinnengruppen vorzunehmen. Die hierzu in der Anlage XII zu treffenden Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für die Behandlung von Patientinnen 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 die Patientin.</p> <p>a) <u>für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u></p> <p>- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie</p> <p>b) <u>für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen</u></p> <p>- die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel)</p> <p>Die Abgrenzung der beiden Patientinnenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.</p>
--	--	---

		<p>Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen im Ergebnis nur Auswertungen basierend auf der EMBRACE-Studie vor, die zudem für die oben dargestellten relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen und nicht gleichgerichtete Effekte hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben in den beiden Patientinnenpopulationen zeigen. Die Ergebnisse sind deshalb mit einer hohen Unsicherheit hinsichtlich ihrer Aussagekraft belastet, stellen aber die bestverfügbare, geeignete Evidenz dar und erlauben Bewertungen zum Zusatznutzen von Eribulin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. So lässt sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patientinnen feststellen, die nicht mehr für eine Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen geeignet sind. Für Patientinnen, die für eine Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, hat der der Gemeinsame Bundesausschuss dagegen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Zu dieser Thematik wird ergänzend auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Zweckmäßige Vergleichstherapie / Forderung nach vollständiger Nutzenbewertung des Dossiers“ in dieser Stellungnahme verwiesen.</p>
<p>S. 17, Z. 29 - 36</p>	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG merkt zusammenfassend auf Seite 17 der Dossierbewertung zu dem Endpunkt Gesamtüberleben an, es gäbe für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen in Frage kommen (Vergleich von Eribulin mit Taxanen / Anthrazyklinen), für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen</i></p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen (Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers ; Punkte a)- d))</p> <p>Zu den Themen „ Abgrenzung der Patientinnenpopulationen“ und „zweckmäßige Vergleichstherapie“ wird auf die vorangehenden Seiten dieser Stellungnahme verwiesen.</p>

oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Vergleich von Eribulin mit Capecitabin / Vinorelbin), gäbe es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin. Diese Einschätzung weiche maßgeblich von der der EISAI GmbH ab, die einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin für die gesamte Zielpopulation sieht.

Stellungnahme:

Eine post-hoc Unterteilung der Gesamtpopulation der Patientinnen der EMBRACE-Studie in Teilpopulationen von Patientinnen, die Capecitabin, 5-Fluorouracil und Vinorelbin erhielten, und Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in Frage kommen, wie vom IQWiG durchgeführt, ist medizinisch weder begründbar noch sinnvoll: a) Die Gegenüberstellung von Therapien mit verschiedenen Wirkstoffen ist bei Betrachtung mehrerer Behandlungslinien in der sequentiellen Monochemotherapie nicht sinnvoll, da diese ggf. nur in unterschiedlicher Reihenfolge eingesetzt werden. b) Die aktuellen Leitlinien erlauben ab der dritten Linie keine klare Zuordnung einer spezifischen Monochemotherapie anhand von fassbaren Kriterien zu einer charakterisierbaren/definierbaren Patientengruppe. c) Da es keine Kriterien für die Zuweisung einer individuellen Patientin anhand von medizinisch fassbaren Merkmalen gibt, kann eine solche Unterteilung in der Praxis auch nicht stattfinden und ist damit klinisch irrelevant. d) Die durchgeführte post-hoc Aufspaltung der Studienpopulation in Teilpopulationen durch das IQWiG ist rein datengetrieben und ergebnisorientiert und widerspricht damit gängigen Methoden der Analyse und Interpretation klinischer Studien. e) und f) Selbst wenn man die kritischen Anmerkungen aus a) bis d) außer Acht lässt und den methodologisch nicht statthaften Ansätzen des IQWiG folgt, ergeben sich bei effizienteren statistischen Auswertungen andere Ergebnisse, als vom IQWiG vorgestellt und der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

- a) Eine post hoc Aufspaltung der Gesamtpopulation ausschließlich aufgrund der in der Studie vom

	<p>behandelnden Arzt vor Randomisierung festgelegten Substanz bei Zuweisung zur „Treatment of Physician´s Choice (TPC)“ ist zwar technisch möglich, aufgrund des Studiendesigns von EMBRACE aus methodologischen Gründen aber nicht geboten: In der EMBRACE Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit mindestens 2 und höchstens 5 Mono-oder Polychemotherapien vorbehandelt waren, davon mussten mindestens 2 Chemotherapien bei bereits fortgeschrittener Erkrankung verabreicht worden sein. Zudem sollte die Vortherapie ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten haben. Tatsächlich wurden die Patientinnen in der EMBRACE Studie also in der 3. bis einschließlich der 6. Linie mit einer Monochemotherapie bei progredienter Brustkrebserkrankung behandelt.[2] Die Studie stellt somit eine Momentaufnahme in der sequentiellen Therapie der einzelnen Patientinnen mit Monochemotherapien dar. Die Tatsache, dass eine Patientin z.B. nach Vorbehandlung mit einer Anthrazyklinhaltigen Polychemotherapie in der adjuvanten Situation, Behandlung mit einer Taxan-haltigen Polychemotherapie als 1. Therapielinie bei einer nunmehr metastasierten Erkrankung, anschließender Behandlung mit Capecitabin als 2. Therapielinie bei weiterer Progression nun in der Studie Vinorelbin erhielt, schließt nicht aus, dass diese Patientin bei weiterer Progression anschließend einen erneuten Behandlungsversuch mit einem Anthrazyklin erhalten hat. Wie in der Dossierbewertung vom IQWiG in Tabelle 12, S. 33 aufgeführt, erhielten fast 80% der Studienteilnehmerinnen nach Abschluss der Studie in der 3. bis zur 6. Linie eine weitere Therapie, ca. 50% führen direkt mit einer weiteren Chemotherapie fort. [9] Damit ist diese</p>	
--	---	--

	<p>vom IQWiG vorgenommene post-hoc Bildung von Subpopulationen ausschließlich aufgrund der zuvor zugewiesenen Substanz nach der „Treatment of Physician´s Choice“ grundsätzlich technisch möglich. Aufgrund des Studiendesigns, welches den Einschluss von Patientinnen in verschiedenen Therapielinien (3.-6.- Linie) vorsah, ist es aber medizinisch nicht nachvollziehbar, die Gruppe der Patientinnen, die in der Studie erneut eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie erhielten, den Patientinnen gegenüber stellen zu wollen, die eine andere Monochemotherapie erhielten. In der sequentiellen Monotherapie schließt der Erhalt der einen Therapie (z.B. Vinorelbin, Capecitabin oder 5-Fluorouracil) zu einem bestimmten Zeitpunkt eben nicht aus, dass genau die andere Therapie (z.B. Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie) anschließend gegeben wird- und umgekehrt.</p> <p>b) Medizinisch-wissenschaftlich ist die Unterscheidung von Teilpopulationen anhand der vor Randomisierung durch den behandelnden Arzt zugewiesenen Substanz als „Treatment of Physician´s Choice“ zudem nicht aus den aktuellen Leitlinien ableitbar: Wie im Anhang 1 detailliert dargestellt, gibt es ab der dritten Linie in der palliativen Chemotherapie keine klaren Standards oder Algorithmen mehr, welche die Wahl/Zuweisung einer spezifischen Substanzklasse zu einer charakterisierbaren/definierbaren Patientengruppe auf Evidenzbasis erlauben würden. Wie in den internationalen Guidelines und nationalen Richtlinien aufgeführt, ist dies ein Prozess unter Einbeziehung einer Fülle von patientenindividuellen Faktoren: u.a. der Vorgeschichte, den Vorbehandlungen, der Tumorbiologie, der Krankheitslast, des Metastasierungsmusters, des Gesundheitszustandes</p>	
--	---	--

und der aktuellen Lebenssituation und den Erwartungen der Patientin, etc.. Damit ist der Versuch, Patientengruppen über die in den verschiedenen Linien zum Zeitpunkt der EMBRACE-Studie gerade gegebenen sequentiellen Monochemotherapien zu definieren, im Ansatz weder aufgrund von Leitlinien ableitbar noch wissenschaftlich durch entsprechende Evidenzen begründbar. Wie vom G-BA angeführt, erfolgt die Therapie patientenindividuell und ist damit durch stark vereinfachende Standardisierungsversuche, wie in dem vorliegenden IQWiG-Ansatz, nicht abbildbar.

- c) Im Studienprotokoll der Zulassungsstudie wurde entsprechend die Zuweisung von bestimmten Patientinnen zu bestimmten Chemotherapien ebenfalls nicht vordefiniert; die Zuweisung zu einer Behandlung erfolgte somit patientenindividuell nach Entscheidung des behandelnden Arztes. Die Bestimmung der „Treatment of Physician’s Choice“ vor Randomisierung wurde im Protokoll definiert, um jedwede Verzerrung in der Entscheidung für die Therapie im TPC-Arm zu minimieren. Der behandelnde Arzt sollte unabhängig von der Studie im Vorfeld zusammen mit der Patientin die für sie am besten geeignete Therapie auswählen. Eine post hoc Bildung und Analyse von Teilpopulationen machte aber nur dann Sinn, wenn sich die Populationen außer anhand der jeweils gerade individuell zugewiesenen Therapie anhand von objektiven Merkmalen vordefinieren/unterscheiden ließen. Anhand welcher Merkmale sollte ein Arzt entscheiden, ob eine Patientin basierend auf den vom IQWiG durchgeführten Analysen eher für eine Therapie z.B. mit Capecitabin oder Vinorelbin oder aber einem Taxan oder einem Anthrazyklin geeignet

	<p>ist? Dies bedeutet, dass eine solche Analyse zwar technisch machbar, wissenschaftlich jedoch ohne Aussagekraft und für den klinischen Alltag irrelevant ist, da es keine Möglichkeiten gibt, diese Ergebnisse zu operationalisieren.</p> <p>d) Die durchgeführte post-hoc Aufspaltung der Studienpopulation in Teilpopulationen durch das IQWiG ist rein datengetrieben und ergebnisorientiert und widerspricht damit gängigen Methoden der Analyse und Interpretation klinischer Studien. Klinische Studien sind geplant und ausgelegt für die Analyse eines primären Endpunkts in der gesamten Studienpopulation. Sowohl der Endpunkt als auch die Art und Größe der Studienpopulation der EMBRACE Studie wurden sorgsam gewählt und mit der EMA abgestimmt. In Zusammenarbeit mit der EMA wurden zudem Teilpopulationen und Subgruppen für weitergehende Analysen präspezifiziert. Die prospektive Planung von sekundären Endpunkten und Analysen sowie Analysen von Teilpopulation und Subgruppen sind zwingend erforderlich, um einer ergebnisorientierten Analyse mit hohem Verzerrungspotenzial vorzubeugen. Das ist einer der Gründe für den großen Stellenwert des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien in Modul 4 der Nutzendossiers. Es soll vermieden werden, dass ergebnisorientiert verzerrte Resultate der Studien beschrieben werden. Stattdessen sollen die Ergebnisse objektiv und nicht daten- und ergebnisgetrieben dargestellt werden. In Zulassungsstudien wird dieses sichergestellt, indem die Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan vor Entblindung, bzw. vor Betrachtung der Daten, geplant und dokumentiert werden und alle prospektiv geplanten Analysen im klinischen Studienreport dargestellt werden</p>	
--	---	--

müssen. N. Freemantle schreibt hierzu: „There are good grounds to suggest that a prospectively determined primary outcome based on data from all randomized patients should be used to make policy decisions. This strategy will protect the decision maker from the substantive risk of undue inference”[15]. Sowie im Weiteren: “consideration should be given to the likelihood that findings in subgroups or secondary end points represent chance rather than reliable findings”. Zur Interpretation der Ergebnisse in Teilpopulationen muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der reduzierten Fallzahl die Ergebnissicherheit abnimmt, da die 95% Konfidenzintervalle breiter sind. So sind häufig ähnliche oder gleiche Behandlungseffekte in der Teilpopulation nicht mehr signifikant. Daher sollten Ergebnisse aus Analysen auf Teilpopulationen nur zur Prüfung auf Konsistenz mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation verwendet werden. Auch muss berücksichtigt werden, dass die Unterteilung in Teilpopulationen daten- und ergebnisgetrieben ausschließlich auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben vorgenommen wurde, ohne die Endpunkte zur Verträglichkeit zu berücksichtigen. Wie unten ausführlich dargestellt, zeigen aber die Monochemotherapien unterschiedliche Sicherheitsprofile, die die vom IQWiG durchgeführte Unterteilung in Teilpopulationen für die Nutzenbewertung als inadäquat erscheinen lassen.

- e) Um auf die ergebnisorientierten Analysen der Teilpopulationen des IQWiG zu reagieren, nehmen wir an, wir würden der Logik des IQWiG bezüglich der Teilpopulationen folgen und alle hierzu getroffenen

Zusatzauswertung I des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens

Zu Patientinnenpopulation a), Patientinnen, für die Capecitabin oder

	<p>Feststellungen unter a)-d) ignorieren. Die Analyse des IQWiG über die Teilpopulationen beruht aus Ermangelung der individuellen Patientendaten auf den aggregierten Schätzern des Hazard Ratios für die einzelnen Monotherapien, die für die Patientinnen vorgesehen waren. Diese Art der Analyse ist methodenbedingt in der Regel weniger effizient als die Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten; das heißt, die Konfidenzintervalle sind unnötig breit, so dass das Signifikanzniveau nicht ausgeschöpft wird. Würde man dem IQWiG und damit der ergebnisgesteuerten Unterteilung in Teilpopulationen folgen, so ergäbe sich unter Verwendung der individuellen Patientendaten folgendes Bild [16]: Der Test auf Interaktion der beiden Teilpopulationen mit der Behandlung ist für beide Zeitpunkte signifikant, so dass hier rein statistisch methodisch eine Heterogenität unterstellt werden kann. Die Patientinnen, für die Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war, zeigen unter Eribulin-Behandlung zu beiden Zeitpunkten (und eben nicht nur zu einem) einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben (Log-Rank Test, $p < 0.05$) und im Hazard Ratio, da für beide Zeitpunkte das 95% Konfidenzintervall deutlich unterhalb der 1 liegt (Details s.u. Tabellen 1.1.1 und 1.1.2). Für die Teilpopulation der Patientinnen, die für Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war, ergibt sich kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben und im Hazard Ratio für die Behandlungen (Eribulin vs. TPC). In dieser artifiziellen Situation mit rein statistisch getrennten Teilpopulationen ergibt sich somit, anders als vom IQWiG methodenbedingt unterschätzt, ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen, die für Capecitabin oder Vinorelbin</p>	<p><i>Vinorelbin vorgesehen war und b), Patientinnen, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war</i></p> <p>Die Analyse des IQWiG zu den obigen Patientinnenpopulationen beruht auf Daten, die der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zur Verfügung gestellt hat. Diese Daten sind in den Studienprotokollen der EMBRACE Studie ausschließlich in aggregierter Form dargestellt; patientenindividuelle Daten liegen im Dossier deshalb nicht vor.</p> <p>Abgrenzung von Patientinnenpopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heterogenität - <p>Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht mittels eigener Berechnungen anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorhandenen Daten eine zusammenfassende Auswertung über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dabei für beide Auswertungszeitpunkte nicht signifikant. Allerdings weisen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Die Ursache der Heterogenität kann mit der Möglichkeit, eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen zu erhalten, erklärt werden. Die Unterteilung der Patientinnenpopulation, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. hätten in die Subpopulationen a) und b) zeigt im Nutzenbewertungsbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die Subpopulation a), für den 1. Auswertungszeitpunkt. Für den 2. Auswertungszeitpunkt war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, aber in gleicher Effektrichtung zu beobachten.</p>
--	---	--

vorgesehen waren.

Primäranalyse (ITT-Population) 05/2009 (primärer Analysezeitpunkt, 1. Zeitpunkt);

Daten entnommen: Data on file: [Additional analysis EISA 12.02.2012, Tabelle 1.1.1]

Parameter	Patienten, für die Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war		Patienten, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war	
	Eribulin (N = 198)	TPC (N = 110)	Eribulin (N = 143)	TPC (N = 65)
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	97	64	84	33
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	421 (356; 524)	321 (250; 380)	373 (326; 448)	400 (281; ND)
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,0098		p = 0,2121	
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,649 (0,466; 0,903)		1,306 (0,857; 1,990)	
Test für Interaktionsterm ⁵⁾	p = 0,0135			

Der G-BA wertet dies zusammengenommen als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens für Eribulin bei Patientinnen, die nicht mehr für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxan-haltigen Arzneimitteln infrage kommen. Für die Patientinnen, die für eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxan-haltigen Arzneimitteln infrage kommen, ergeben die Auswertungen zum Gesamtüberleben zu beiden Auswertungszeitpunkten keinen statistisch signifikanten Vorteil für Eribulin. Zu den Ergebnissen der abschließenden Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses in dieser Stellungnahme unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ verwiesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zwar eine neue Auswertung auf Grundlage von patientenindividuellen Daten aus der EMBRACE-Studie vorgebracht. Er folgt damit der Abgrenzung der Patientinnenpopulation a) durch das Merkmal „Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen“ versus der Patientinnenpopulation b), also Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“. Diese nachgereichten Auswertungen beziehen sich nur auf den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht auf weitere relevante Endpunkte wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Daten zur Toxizität.

Primäranalyse (ITT-Population) 03/2010 (Update Analyse 2. Zeitpunkt);

Daten entnommen: Data on file: [Additional analysis EISA 12.02.2012, Tabelle 1.1.2]

Parameter	Patienten, für die Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war		Patienten, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war	
	Eribulin (N = 198)	TPC (N = 110)	Eribulin (N = 143)	TPC (N = 65)
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	145	85	111	51
Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	435 (359; 495)	309 (245; 385)	399 (327; 467)	390 (281; 506)
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,0236		p = 0,7045	
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,723 (0,545; 0,959)		1,069 (0,757; 1,511)	
Test für Interaktionsterm ⁵⁾	p = 0,0823			

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)

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

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

³Die verbleibenden Patienten wurden zensiert.

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

⁵Test auf Interaktion von Behandlung und Teilpopulation.

- f) Würde man – erneut alle hierzu getroffenen Feststellungen unter a)-d) ignorierend - der IQWiG Logik der Splittung in Teilpopulationen folgen, so sollten entgegen der unter e) beschriebenen Vorgehensweise alle möglichen Therapieoptionen berücksichtigt werden (Begründung: Alle Monochemotherapien, die in der EMBRACE Studie verwendet wurden, sind in Deutschland laut Leitlinien und Marktdaten Versorgungsrealität (siehe auch Ausführungen in Anhang 1 unten). Somit ergäbe sich folgende Analyse: Die Behandlungen würden innerhalb der Patientinnen, für die Taxan oder Anthrazykline vorgesehen waren, und innerhalb der übrigen Patientinnen verglichen. Der Test auf Interaktion der beiden Teilpopulationen mit der Behandlung ist für beide Zeitpunkte signifikant, so dass hier rein statistisch methodisch eine Heterogenität unterstellt werden kann. Patientinnen, für die alle Monochemotherapien außer Taxan und Anthrazyklin vorgesehen waren, zeigen unter Eribulin-Behandlung zu beiden Zeitpunkten (und eben nicht nur zu einem) einen signifikanten Vorteil sowohl im medianen Gesamtüberleben (Log-Rank Test, $p < 0.05$) als auch im Hazard Ratio, da für beide Zeitpunkte das 95%

Konfidenzintervall deutlich unterhalb von 1 und sogar unter 0,90 liegt. Für die Teilpopulation der Patientinnen, die für Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war, ergibt sich kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben und im Hazard Ratio für die Behandlungen (Eribulin vs. TPC). In dieser artifiziellen Situation mit rein statistisch getrennten Teilpopulationen ergäbe sich somit für das Gesamtüberleben ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Patientinnen, die für alle Monotherapien außer Taxan und Anthrazyklin vorgesehen waren, aber nicht für Patientinnen, die für Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen waren.

Primäranalyse (ITT-Population) 05/2009 (primärer Analysezeitpunkt, 1. Zeitpunkt);
Daten entnommen: Data on file: [Additional analysis EISA 12.02.2012, Tabelle 2.1.1]

Parameter	Patienten, für die alle Monochemotherapien außer Taxan und Anthrazyklin vorgesehen war		Patienten, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war	
	Eribulin (N = 365)	TPC (N = 189)	Eribulin (N = 143)	TPC (N = 65)
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	190	115	84	33

Zusatzauswertung II

Zu Teilpopulation a), Patientinnen, für eine Monochemotherapie vorgesehen war und b), Patientinnen, für die ein Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war

Die vom pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahren vorgelegten zusätzlichen Studienauswertungen entsprechen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, da über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus auch andere onkologische Therapieverfahren eingesetzt wurden. Auch wenn der pharmazeutische Unternehmer hier die onkologischen Therapie auf Monochemotherapien eingrenzt, bezieht er Therapien ein, die nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses umfasst sind. Der pharmazeutische Unternehmer schließt Patientinnen ein, die im Vergleichsarm nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm nach der patientenindividuellen Therapieentscheidung des Arztes (TPC) erhalten hätten. Diese nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Wirkstoffe ziehen z.T. eine hohe Patientenanzahl auf sich. Zu ihnen zählt z.B. Gemcitabin in der Monotherapie, das mit ca. 20 % der

Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	403 (356; 446)	308 (250; 346)	373 (326; 448)	400 (281; ND)	Patientinnen einen erheblichen Anteil der Gesamtpopulation einnimmt. Gemcitabin in der Monotherapie kommt aber aufgrund der nicht vorhandenen Zulassung und eines negativen off-label Votums der Expertengruppe nach § 35 c Abs.1 SGB V als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Hierzu wird ergänzend auch auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Berücksichtigung von Monochemotherapien, insbesondere Gemcitabin im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ in dieser Stellungnahme verwiesen.
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,0021		p = 0,2121		
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,691 (0,546; 0,876)		1,306 (0,857; 1,990)		
Test für Interaktionsterm ⁵⁾	p = 0,0133				
Primäranalyse (ITT-Population) 03/2010 (Update Analyse 2. Zeitpunkt);					
Daten entnommen: Data on file: [Additional analysis EISA 12.02.2012, Tabelle 2.1.2]					
Parameter	Patienten, für die alle Monochemotherapien außer Taxan und Anthrazyklin vorgesehen war		Patienten, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war		
	Eribulin (N = 365)	TPC (N = 189)	Eribulin (N = 143)	TPC (N = 65)	
Anzahl der verstorbenen Patientinnen ¹⁾ , N (%) ³⁾	275	152	111	51	

Gesamtüberleben, Tage; Median (95 % KI)	407 (365; 442)	308 (251; 340)	399 (327; 467)	390 (281; 506)
Stratifizierter Log-Rank Test :	p = 0,0018		p = 0,7045	
HR(95 % KI), (Eribulin/TPC): adjustierte primäre Analyse ⁴⁾	0,725 (0,591; 0,888)		1,069 (0,757; 1,511)	
Test für Interaktionsterm ⁵⁾	p = 0,0536			
<p>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)</p> <p>¹⁾Die Durchführung der Primäranalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn 411 Patientinnen verstorben sind.</p> <p>²⁾Die Durchführung der update-Analyse wurde von der EMA empfohlen und fand statt als 589 (entsprechend 77 %) der Patientinnen verstorben waren.</p> <p>³⁾Die verbleibenden Patienten wurden zensiert.</p> <p>⁴⁾HR berechnet basierend auf einem Cox Modell, das HER2 Status, vorangegangene Capecitabinbehandlung und die geographische Region als Strata berücksichtigt.</p> <p>⁵⁾Test auf Interaktion von Behandlung und Teilpopulation.</p> <p>Fazit: Eine post-hoc Unterteilung der Gesamtpopulation der Patientinnen der EMBRACE-Studie in Teilpopulationen von Patientinnen, die Capecitabin, 5-Fluorouracil und Vinorelbin erhielten, und Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie in Frage kommen, wie vom IQWiG durchgeführt, ist medizinisch weder begründbar noch sinnvoll. Medizinisch-wissenschaftlich ist die Unterscheidung von Teilpopulationen anhand der vor Randomisierung durch den behandelnden Arzt zugewiesenen Substanz als „Treatment of</p>				

Physician's Choice“ zudem nicht aus den aktuellen relevanten Behandlungsleitlinien ableitbar. Entsprechend erfolgte die Zuweisung zu einer Behandlung in der EMBRACE-Studie patientenindividuell nach Entscheidung des behandelnden Arztes, der zusammen mit der Patientin die für sie am besten geeignete Therapie auswählte. Die durchgeführte post-hoc Aufspaltung der Studienpopulation in Teilpopulationen durch das IQWiG ist rein datengetrieben und ergebnisorientiert und widerspricht damit gängigen Methoden der Analyse und Interpretation klinischer Studien. Klinische Studien sind prospektiv geplant und gepowert für einen primären Endpunkt in der Studienpopulation.

Würde man der Vorgehensweise des IQWiG zur Unterteilung in Teilpopulationen folgen, so ergäbe sich unter Verwendung der individuellen Patientendaten für die Patientinnen, für die Taxan oder Anthrazyklin vorgesehen war, bezüglich des Gesamtüberlebens kein Zusatznutzen. Für alle anderen Patientinnen ergibt sich dagegen ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen, da unter Eribulin-Behandlung zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Vorteil im medianen Gesamtüberleben (Log-Rank Test, $p < 0.05$) und im Hazard Ratio vorliegt. Ein solcher Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ergibt sich auch dann, wenn man die Versorgungsrealität in Deutschland nicht berücksichtigt, indem nur Patientinnen einbezogen werden, für die nur entweder Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war.

Vorgeschlagene Änderung:

Nichtberücksichtigung der vom IQWiG post-hoc ergebnisgetriebenen Unterteilung in Teilpopulationen, wie unter a) bis d) diskutiert. Stattdessen wird, wie im Dossier zur Nutzenbewertung zu Eribulin der EISAI GmbH auf Basis der pivotalen EMBRACE Studie der Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen als erbracht festgestellt.

Wenn der G-BA die Teilpopulationen bewerten will, so sollen die

Zusatzauswertungen des pharmazeutischen Unternehmers

Berücksichtigung für die Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ergänzenden Datenauswertungen können aufgrund der obigen Ausführungen für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss nicht berücksichtigt werden. In der der Zulassung zugrunde gelegten EMBRACE-Studie konnte im Vergleichsarm zu Eribulin eine

	<p>unter e) und f) dargestellten Ergebnisse und Erläuterungen durch den G-BA mit einbezogen werden.</p>	<p>Chemotherapie (als Monotherapie), eine hormonelle Therapie, eine für die Krebsbehandlung zugelassene biologische Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie verwendet werden. Diese Therapien umfassen aber über die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie hinausgehende Therapien. Nur 25 % der in der Zulassungsstudie betrachteten Gesamtpopulation erhielten die für die relevante Patientinnenpopulation zu b) bestimmte Vergleichstherapie, nämlich entweder Taxane oder Anthrazykline; 44 % der Patientinnen in der Zulassungsstudie erhielten die für die Patientinnenpopulation a) bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich entweder Vinorelbin oder Capecitabin. Insofern ist die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte Vergleichstherapie nicht identisch mit den Komparatoren der Zulassungsstudie, da rund 30 % der Patientinnen der EMBRACE-Studie die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erhalten haben. Die Effekte, die im Rahmen der Zulassung in der betrachteten Gesamtpopulation der Studie beobachtet werden, können nicht ohne Weiteres auf die Teilpopulation der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Patientinnen übertragen werden.</p>
<p>S. 18-19</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass zum Komplex Nebenwirkungen keine relevanten Ergebnisse für die interessierende Teilpopulation der Studie (Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) und somit auch nicht für mögliche relevante Untergruppen der Patientinnen vorlagen.</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die EISAI GmbH hat den Endpunkt Verträglichkeit umfassend, detailliert und differenziert auf den Seiten 55-76 des Moduls 4 des Nutzendossiers zu Eribulin ausgeführt; er wird im IQWiG Bericht Nr.</p>	<p>Zum Endpunkt Verträglichkeit wird auf die nachfolgenden Ausführungen unter „Endpunkt Verträglichkeit und „Verträglichkeit und Schadensrisiko“ verwiesen.</p>

116 vereinfachend und abweichend vom Dossier als „Komplex Nebenwirkungen“ angesprochen. [9]

Eribulin hat aufgrund des positiv beurteilten Nutzen/Risiko-Verhältnisses in der untersuchten Patientenpopulation mit stark vorbehandeltem metastasiertem Brustkrebs im März 2011 die Zulassung der EMA erhalten. Im November 2010 hatte die FDA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren bereits die Marktzulassung ausgesprochen, auch die japanischen Behörden haben Eribulin mittels eines beschleunigten Verfahrens zugelassen. In Singapur und der Schweiz wurde seinerzeit sogar eine Einreichung des Zulassungsantrags basierend auf Phase II Daten gestattet.

Wie im EPAR dargestellt, erhielt in den in der Beurteilung der EMA berücksichtigten mit Eribulin durchgeführten Studien (siehe Tabelle 3, [2]) jeweils ein großer Anteil von Patientinnen (38-49 %) mehr als 6 Zyklen Eribulin, was per se schon darauf schließen lasse, dass die Substanz wirksam und verträglich sei. Die mediane Expositionsdauer war in der EMBRACE Studie (Studie 305) im Eribulin-Arm mit 17 Wochen im Vergleich zum Treatment of physician's choice-Arm mit nur 9 Wochen fast doppelt so lang (Zitat EPAR: „A high percentage (38-49%) of all three eribulin populations received ≥ 6 cycles of therapy, which suggests both effect and tolerability of the drug. The median duration of exposure was considerably higher in the eribulin arm (17 weeks) compared with the TPC-arm (9 weeks) of Study 305.“ Seite 62, [2]).

Insgesamt urteilte die EMA, dass das Toxizitätsprofil von Eribulin mehr oder weniger dem üblichen Profil eines gegen Tubulin gerichteten Chemotherapeutikums entspräche. Insbesondere seien keine wesentlichen Unterschiede zwischen Eribulin und dem Treatment of Physician's Choice-Arm beobachtet worden (Zitat EPAR: „No important differences between the eribulin and the TPC arm were observed.“ S. 62, [2]).

Dies steht im deutlichen Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG,

Toxizität und Nebenwirkungen

Auch für die Betrachtung der Schadensaspekte hat der pharmazeutische Unternehmer nur die Gesamtpopulation herangezogen. Im Dossier fanden sich keine Daten, die eine zur Gesamtmortalität analoge Bewertung ermöglicht hätten. Auch im Stellungnahmeverfahren wurden keine detaillierten Analysen zu

den Nebenwirkungen vorgelegt. Daher wurden die vorliegenden Daten der Gesamtpopulation herangezogen. Aus diesen Daten leitet sich ein statistisch signifikantes höheres Nebenwirkungsrisiko für Eribulin auch bei schweren unerwünschten Ereignissen ab. So zeigt Eribulin bei der CTCAE-Klassifizierung der Unerwünschten Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events) statistisch signifikant mehr Ereignisse bei den Schweregraden 3 und 4. Der Schweregrad 3 umfasst dabei schwere Ereignisse; der Schweregrad 4 beschreibt lebensbedrohliche oder zu einer Behinderung führende Ereignisse. Ein größerer Schaden von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a) kann aufgrund der nicht vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Zudem sind die Patientinnen in beiden Armen der Studienpopulation durchschnittlich jünger als in der Gesamtbevölkerung und in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand. 92 % der Patientinnen haben ein *ECOG von 0-1* (Klassifikation des Allgemeinzustandes nach der Eastern Cooperative Oncology Group, das heißt eine normale, uneingeschränkte bis mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität.

dass sich "ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen" ließe.

Dabei erkennt das IQWiG einerseits richtigerweise an, dass „der Anteil der Patientinnen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten, sich zwischen der Eribulin- und der Vergleichsgruppe nicht maßgeblich unterschied“ [9].

Andererseits zieht das IQWiG aber nicht die logische Konsequenz, nämlich die Anerkennung, dass Eribulin somit bei doppelt so langer Expositionsdauer mindestens ähnlich gut verträglich sein muss wie die gesamthaft im Treatment of Physician's Choice eingesetzten Substanzen (siehe EPAR), obwohl durchaus an anderer Stelle auf die deutlich längere Expositionszeit unter Eribulin hingewiesen wird.[9]

Den Hauptgrund für die Aussage, dass sich ein größerer Schaden von Eribulin zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen lässt, scheint das IQWiG in der auf S. 19 der Dossierbewertung aufgeführten Tabelle 9 zu sehen, insbesondere die hierin aufgeführten unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3 und 4.[9]

Dies ist sachlich so nicht richtig und muss zurückgewiesen werden: Eine der pharmakodynamisch bedingten, dosisabhängigen, und aufgrund der Dosisabhängigkeit gut kontrollier- und steuerbaren Effekte von gegen Tubulin gerichteten zytotoxischen Substanzen ist die Unterdrückung der Knochenmarksfunktion (Myelosuppression). Die Knochenmarksfunktion wird bei Gabe von allen myelosuppressiven Substanzen (wie z. B. Taxanen) routinemäßig durch Laborbestimmungen, insbesondere durch Blutbilder, untersucht und kontrolliert. Auch Eribulin hat eine myelosuppressive Wirkung, die sich primär als Leukopenie/Neutropenie, also einer verringerten Anzahl von weißen Blutkörperchen im Blut, manifestiert.

Die vom IQWiG dem Eribulin zugewiesenen und gegenüber dem

Vergleichsarm häufigeren CTCAE Grad 3 und 4 sind eben hauptsächlich auf die gegenüber der gesamthaft im Treatment of Physician's Choice-Arm eingesetzten Substanzen häufigeren niedrigen Neutrophilenzahlen in den Laboruntersuchungen zurückzuführen:

MedDRA, System Order Class, Preferred Term ^a	Eribulin N=503 n (%)					
	All ^b	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5
Any AE	497 (98.8)	33 (6.6)	119 (23.7)	182 (36.2)	137 (27.2)	18 (3.6)
Blood and Lymphatic System Disorders						
Neutropenia	260 (51.7)	5 (1.0)	27 (5.4)	106 (21.1)	121 (24.1)	0 (0.0)
Anemia	94 (18.7)	34 (6.8)	49 (9.7)	9 (1.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
Leukopenia	116 (23.1)	8 (1.6)	38 (7.6)	59 (11.7)	11 (2.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders						
Nausea	174 (34.6)	118 (23.5)	46 (9.1)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	124 (24.7)	79 (15.7)	38 (7.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhea	92 (18.3)	65 (12.9)	25 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	91 (18.1)	55 (10.9)	26 (5.2)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
General Disorders and Administration Site Conditions						
Asthenia/fatigue	270 (53.7)	102 (20.3)	111 (22.1)	41 (8.2)	3 (0.6)	0 (0.0)

Pyrexia	105 (20.9)	81 (16.1)	15 (3.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mucosal inflammation	43 (8.5)	22 (4.4)	13 (2.6)	7 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations						
Weight Decreased	107 (21.3)	74 (14.7)	28 (5.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and Nutrition Disorders						
Anorexia	98 (19.5)	53 (10.5)	34 (6.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders						
Arthralgia/myalgia	109 (21.7)	66 (13.1)	35 (7.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back Pain	79 (15.7)	35 (7.0)	30 (6.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
Bone pain	60 (11.9)	26 (5.2)	19 (3.8)	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	57 (11.3)	32 (6.4)	16 (3.2)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders						
Headache	97 (19.3)	70 (13.9)	22 (4.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral neuropathy ^c	174 (34.6)	79 (15.7)	48 (9.5)	39 (7.8)	2 (0.4)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders						
Dyspnea	79 (15.7)	37 (7.4)	16 (3.2)	18 (3.6)	0 (0.0)	3 (0.6)
Cough	72 (14.3)	52 (10.3)	14 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders						
Alopecia	224 (44.5)	132 (26.2)	87 (17.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome	7 (1.4)	5 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = Adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; G = Grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TPC = Treatment of Physician's Choice.

- a: Although a patient could have two or more AEs within each row, the patient was only counted once in each row. The same patient could appear in multiple categories.
- b: The number of patients by CTCAE grade may not equal the number with the individual AE since a small proportion of events was reported as mild, moderate or severe, rather than by CTCAE grade.
- c: Peripheral neuropathy includes terms of: neuropathy peripheral, neuropathy, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, peripheral sensory neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy, demyelinating polyneuropathy and paraesthesia.

Quelle: EMBRACE CSR, Text-Tabelle 24 [17]

D.h., bei den von IQWiG angeführten CTCAE Grad 3 und 4 handelt es sich überwiegend um abnormale Laborwerte, also Ereignisse auf Basis von Surrogatendpunkten, die nicht unmittelbar als patientenrelevant zu werten sind. Eine Bewertung, warum dieser Surrogatendpunkt vom IQWiG als valide und patientenrelevant angesehen wird, fehlt.

Zudem ist dieser Effekt auf das Knochenmark dosisabhängig, reversibel und nicht kumulativ; die durchschnittliche Zeit bis zum stärksten Abfall der neutrophilen Abwehrzellen im Blut ist bekannt, sie beträgt pro Zyklus in der Regel 13 Tage, die durchschnittliche

Zeit bis zur Erholung von schwerer Neutropenie ($< 0.5 \times 10^9/l$) beträgt 8 Tage.[2] Bei 13 % der Patienten wurde ein Andauern der gemessenen schweren Neutropenie ($< 0.5 \times 10^9/l$) über mehr als 7 Tage beobachtet, bei unter 5 % kam es zu einer febrilen Neutropenie. Diese ist unmittelbar und unbedingt patientenrelevant. Eine febrile Neutropenie wurde im Eribulin-Arm in 23 von 503 (4,6%) Patientinnen berichtet, im TPC-Arm gesamthaft für alle eingesetzten Wirkstoffe (gegen Tubulin-gerichtete Chemotherapien und andere) kumuliert in 4 von 247 (1,6%). Mit einem Odds Ratio von 2,65 (exaktes 95% KI (0,98; 11,70)) zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied (Fisher's exakter Test, $p=0.0563$). [18]

Im Protokoll der EMBRACE-Studie musste bei Neutropenien Grad 3 oder 4 oder bei febriler Neutropenie die nächste Gabe von Eribulin verzögert werden oder, bei Fortbestehen der Neutropenie, die Dosis reduziert werden. D.h., eine klinisch relevante Neutropenie/Leukopenie hätte eine Verzögerung der Dosis, ein Aussetzen der Dosis, eine Dosisreduktion oder einen Abbruch der Therapie nach sich ziehen müssen.

Die Tatsache, dass - wie vom IQWiG richtig bemerkt - die Abbruchrate, aber zudem auch - wie leider vom IQWiG nicht aufgeführt - die Raten an Patientinnen mit Dosisverzögerungen oder Dosisreduktionen unter Eribulin trotz längerer Expositionsdauer nicht häufiger waren als im Vergleichsarm, belegen also eindrucksvoll, dass die im Vergleich zur gesamthaft für alle Substanzen (Chemotherapeutika mit oder ohne myelosuppressiven Effekt) im Treatment of Physician's Choice Arm unter Eribulin häufiger gemessenen Neutropenien/Leukopenien Grad 3 Grad 4 zumeist keine klinische Konsequenz hatten. Das gilt sowohl für die Surrogatendpunkte Neutropenie/Leukopenie als auch für den unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt febrile Neutropenie.

	Treatment emergent adverse events						
	Eribulin N=503 n (%)	TPC N=247 n (%)	Treatment Group				Anthra- cyclines N=24 n (%)
			Vinor- elbine N=61 n (%)	Gemcit- abine N=46 n (%)	Capec- itabine N=44 n (%)	Taxanes N=38 n (%)	
Any AE	497 (98.8)	230 (93.1)	57 (93.4)	44 (95.7)	41 (93.2)	37 (97.4)	24 (100.0)
Any AE reported as treatment-related	474 (94.2)	192 (77.7)	49 (80.3)	35 (76.1)	35 (79.5)	33 (86.8)	23 (95.8)
Fatal SAEs and Other SAEs	126 (25.0)	64 (25.9)	16 (26.2)	12 (26.1)	13 (29.5)	8 (21.1)	7 (29.2)
SAE reported as treatment-related	59 (11.7)	17 (6.9)	5 (8.2)	2 (4.3)	4 (9.1)	2 (5.3)	2 (8.3)
Fatal SAEs	20 (4.0)	18 (7.3)	3 (4.9)	4 (8.7)	4 (9.1)	3 (7.9)	0 (0.0)
Other SAEs	114 (22.7)	56 (22.7)	14 (23.0)	10 (21.7)	11 (25.0)	7 (18.4)	7 (19.2)
AEs that Led to Dose Discontinuation	67 (13.3)	38 (15.4)	7 (11.5)	5 (10.9)	5 (11.4)	10 (26.3)	3 (12.5)
SAEs	20 (4.0)	20 (8.1)	5 (8.2)	3 (6.5)	2 (4.5)	7 (18.4)	1 (4.2)
Non-serious AEs	53 (10.5)	23 (9.3)	3 (4.9)	2 (4.3)	3 (6.8)	5 (13.2)	3 (12.5)
Other AEs of Interest							
AE that led to dose delay	177 (35.2)	80 (32.4)	27 (44.3)	18 (39.1)	10 (22.7)	14 (36.8)	5 (20.8)
AEs that led to dose interruption	25 (5.0)	25 (10.1)	7 (11.5)	5 (10.9)	10 (22.7)	2 (5.3)	1 (4.2)
AEs that led to dose reduction	85 (16.9)	39 (15.8)	12 (19.7)	7 (15.2)	8 (18.2)	6 (15.8)	5 (20.8)
AEs of CTCAE Grade 3	308 (61.2)	114 (46.2)	40 (65.6)	22 (47.8)	14 (31.8)	15 (39.5)	10 (41.7)
AEs of CTCAE Grade 4	148 (29.4)	33 (13.4)	12 (19.7)	7 (15.2)	1 (2.3)	6 (15.8)	2 (8.3)

Quelle: EMBRACE CSR Text-Tabelle 23 [19]

Neben der Verzögerung der nächsten Gabe und/oder der Dosisreduktion kann, sofern es klinisch als notwendig betrachtet wird, die volle Dosis weiter zu geben, um die volle Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, bei allen Substanzen mit negativem Effekt auf die Bildung von weißen Blutkörperchen im Knochenmark, auch medikamentös gegengesteuert werden: So kann mit der Gabe von Granulozyten stimulierenden Substanzen (Granulocyte – Colony Stimulating Factor, G-CSF) die Bildung von weißen Blutzellen im Knochenmark angeregt werden. Dies wird auch im EPAR so festgehalten (Zitat EPAR: “Severe neutropenia may be managed by the use of G-CSF or equivalent at the physician’s discretion in accordance with relevant guidelines. 18% of breast cancer patients treated in a phase 3 study with Eribulin received G-CSF”).[2]

Sowohl die im Protokoll angewendeten Richtlinien zur Dosisverzögerung, bzw. zur Dosisreduktion und zum Abbruch der Therapie mit Eribulin als auch die Anweisungen zur möglichen Gabe von G-CSF sind Bestandteil der gültigen Fachinformation.

Insgesamt brachen <1% der Patientinnen die Eribulintherapie aufgrund einer Neutropenie ab.

Der häufigste Grund, der zu einem Abbruch der Therapie führte, war eine periphere Neuropathie. Bei den 827 Brustkrebspatientinnen war eine periphere Neuropathie die häufigste Nebenwirkung (4%), die zu einem Abbruch der Eribulinbehandlung führte. Bei 7% der mit Eribulin behandelten Brustkrebspatientinnen kam es zur Entstehung einer peripheren Neuropathie 3. oder 4. Grades. In klinischen Prüfungen war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder die Verschlechterung bestehender Symptome bei Patientinnen mit vorbestehender Neuropathie ebenso hoch, wie bei Patientinnen, die ohne diese Erkrankung in die Studie aufgenommen wurden.[1]

Das Verträglichkeitsprofil entspricht damit gemäß EPAR dem üblichen Profil einer gegen Tubulin gerichteten Substanz („The AE most often causing discontinuation of treatment was peripheral neuropathy at around 4% in the BCP and AETP. Asthenia/fatigue caused discontinuation in approximately 1%, and neutropenia/febrile neutropenia in < 1% of patients. This pattern is consistent with a tubulin acting cytotoxic agent“, S. 63 [2]).

Insbesondere der Anteil an Patientinnen mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der EMBRACE Studie führte, lag im Eribulin-Arm mit 13,3% in der Spannweite der häufigsten 5 TPC Monochemotherapien (10,9% und 15,4%). Einzige Ausnahme bilden die Taxane, für die mit 26,3% signifikant mehr Patientinnen wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausschieden als unter Eribulin (Odds Ratio nach Mantel-Haenszel: 0,43; 95% KI (0,20; 0,93), p = 0,0272). Würde man auch hier in Teilpopulationen unterteilen, so könnte man schließen, dass Eribulin bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber einer erneuten Taxan-haltigen Therapie eine deutlich bessere Verträglichkeit aufweist und damit auch einen Zusatznutzen.

Insbesondere bei den unerwünschten Ereignissen ist die Unterteilung der Eribulin-Gruppe in Teilpopulationen medizinisch nicht sinnvoll, da die Effekte der Eribulin-Behandlung auf die Patientinnen untersucht werden soll und keine Rationale vorliegt, in

Verträglichkeit und Schadensrisiko

Der Hinweis, dass weniger als 1 % der Patientinnen im Eribulinarm die Therapie wegen einer Neutropenie abbrechen, reicht nicht aus um das Schadensrisiko für die im Rahmen der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses relevanten Patientinnenpopulationen a) und b) abschätzen zu können. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zwar die unerwünschten Ereignisse der gesamten Eribulinpopulation gegen die jeweiligen Ereignisse der einzelnen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgewiesen, aber dabei nicht berücksichtigt, dass die Patientinnen des Eribulinarms vor der Randomisierung aufgrund der Therapieentscheidung des Arztes unterschiedliche Vergleichstherapien erhalten hätten. Die Zuweisungen des Arztes zu unterschiedlichen Therapien impliziert, dass dabei der individuelle Krankheitszustand der Patientinnen berücksichtigt wurde. Durch diese Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers unterschiedliche Krankheitszustände der Patientinnen nicht zu berücksichtigen, ist **nicht** gewährleistet, dass nur Patientinnen **mit vergleichbaren Risiken** für die Bewertung des Schadensrisiko im Rahmen der Nutzenbewertung gegenübergestellt werden.

Neuropathien

Für die Neuropathien lagen im Dossier nur Auswertungen zu der Wirkstoffgruppe der Taxane vor, die alleine nicht ausreichen um das Schadensrisiko für die Nutzenbewertung abschätzen zu können, da eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Patientinnenrisiken in den jeweiligen Therapiearmen nicht möglich ist (siehe obige Ausführungen).

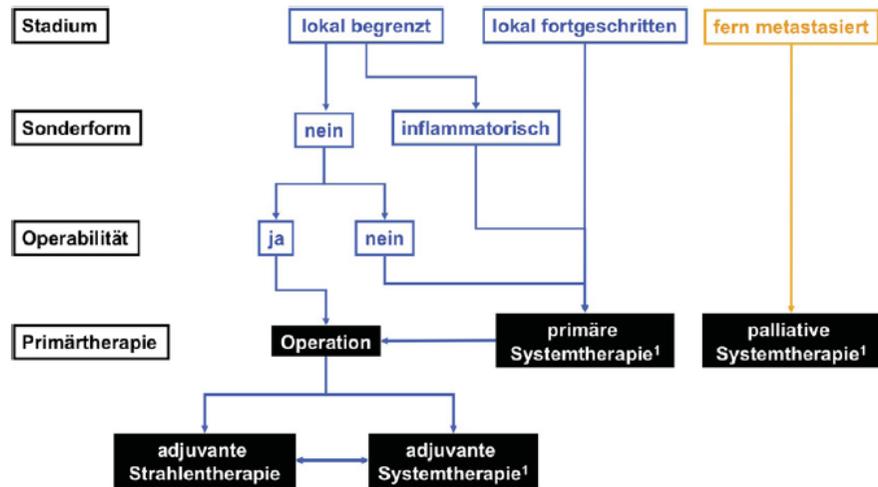
<p>Patientinnen zu trennen, für die die eine oder andere Monochemotherapie in den unterschiedlichen in dieser Studie untersuchten Therapielinien vorgesehen war. Da die Monochemotherapien im TPC-Arm unterschiedliche Sicherheitsprofile aufzeigen können, diese aber nicht umfassend in der vorliegenden Indikation „stark vorbehandelter metastasierter Brustkrebs“ untersucht wurden, wird im Folgenden nicht weiter auf die möglichen unerwünschten Ereignisse der einzelnen Substanzen eingegangen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen für die einzelnen Substanzen/Substanzklassen ließen sich für alle eingesetzten Monochemotherapien im Vergleichsarm auch nur sehr häufige unerwünschte Ereignisse (Ereignisse mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit >10%) halbwegs verlässlich erfassen. Es sei bemerkt, dass diese Daten im CSR dargestellt sind und somit dem IQWiG auch vorlagen.</p> <p>Eribulin hat damit im Vergleich zu den gesamthaft in der 3. bis zur 6. Linie eingesetzten Substanzen eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung von 10,5 auf 13,1 Monate erzielen können, ohne dass dieser patientenrelevante Zusatznutzen durch eine erhöhte Inzidenz von patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen im Vergleich zum Kontrollarm beeinträchtigt wurde. Dies gilt insbesondere für die Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Verträglichkeit wird entsprechend der detaillierten und differenzierten Ausführungen auf den Seiten 55-76 des Moduls 4 des Nutzendossiers zu Eribulin und den hier gegebenen Erläuterungen in der Beschlussfassung über die Nutzenbewertung durch den G-BA gewürdigt.</p>	<p>Endpunkte - Verträglichkeit -</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Nutzenbewertung</p>
---	---

		<p>zu Eribulin den Endpunkt „medianes Gesamtüberleben“ ausgewertet. Der Endpunkt Verträglichkeit ermöglicht es nicht das Schadenspotential von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuschätzen. Hierzu wird auch auf die vorangegangenen Ausführungen zu „Verträglichkeit und Schadensrisiko“ verwiesen.</p>
<p>S. 37, Z. 22 - 24</p>	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG merkt an, dass der pU die Zielpopulation zwar korrekt definiert, aber falsch operationalisiert. Die Zielpopulation sollte anders als von der EISA GmbH formuliert (Stadium IIIB bis IV) die Stadien IIB bis IV umfassen.</i></p> <p>Stellungnahme: Eine Eribulin-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.[1]</p> <p>Dies bedeutet, dass Eribulin derzeit ausschließlich als Monochemotherapie in der palliativen Situation bei nicht mehr heilbarem Brustkrebs zugelassen ist, wobei ein Einsatz erst in Frage kommt, wenn in dieser fortgeschrittenen Situation mindestens 2 andere Chemotherapien eingesetzt wurden.</p> <p>Nur in den Ausnahmefällen, in denen bei lokal weit fortgeschrittenem/rezidivierendem Brustkrebs keine Operabilität erreicht werden kann oder sich aufgrund von z. B. schweren Begleiterkrankungen eine Therapie (inklusive Operation) mit kurativer Zielsetzung verbietet oder von der Patientin abgelehnt wird, kann es dazu kommen, dass das Ziel der Heilung aufgegeben werden muss (siehe Abb: NCCN Guidelines Version 1-2012 BINV-</p>	

15 – Locally Advanced Invasive Breast Cancer im Anhang 1).[20]

Die EMBRACE Studie wurde praktisch ausschließlich bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, d. h. bei Patientinnen im Stadium IV. Alle Stadien außer Stadium IV werden primär mit kurativer Zielsetzung behandelt.[20] Um der Situation Rechnung zu tragen, dass in seltenen Fällen auch Patientinnen mit lokal weit fortgeschrittener Erkrankung aufgrund fehlenden Ansprechens oder aufgrund von schweren Begleiterkrankungen inoperabel sein könnten, hat die EISAI GmbH, den NCCN guidelines folgend das Stadium IIIB/IIIC formal in die Betrachtungen mit einbezogen, jedoch in den epidemiologischen Berechnungen nicht berücksichtigt, da in diesen Stadien - auch im Rezidiv – unbedingt mit kurativem Ansatz behandelt werden muss (siehe hierzu auch Abb: DGHO-Leitlinien: Therapiealgorithmus beim Mammakarzinom).

Abb: DGHO-Leitlinien: Therapiealgorithmus beim Mammakarzinom [21]



Legende: ¹ Systemtherapie beinhaltet endokrine Therapie und / oder Chemotherapie und / oder monoklonale Antikörper

Eribulin ist nicht als neo-adjuvante (primäre Systemtherapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs gemäß DGHO-Algorithmus) oder adjuvante Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder rezidivierendem Brustkrebs zugelassen, es liegen hierzu keine klinischen Daten vor. [21]

Damit wird Eribulin gemäß geltender Zulassung im Stadium IV (Brustkrebs mit Fernmetastasierung) eingesetzt. Es ist jedoch nicht vollkommen auszuschließen, dass bei den o.g. seltenen Ausnahmen ein Einsatz in der dritten Linie bei nicht kurativ behandelbaren Patientinnen mit lokal weit fortgeschrittenem Brustkrebs ab Stadium IIIB/C erfolgt.[21]

Vorgeschlagene Änderung:

Definition der Zielpopulation mit Stadien IIIB bis IV

Zielpopulation

Die Abgrenzung der beiden Patientinnenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.

Zielpopulation: vortherafierte Brustkrebspatientinnen mit Stadium III (IIb)-IV

Die Zielpopulation wird als Spanne angegeben: Der untere Wert bezieht sich auf die Hochrechnung der Inzidenz der Brustkrebsfälle aus dem Krebsregister Schleswig Holstein (95 % Füllungsgrad) des Jahres 2007 auf Gesamt-Deutschland. Der obere Wert wird auf der Grundlage der Todesfälle durch Brustkrebs in Deutschland im Jahre 2008 berechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die verstorbenen Patientinnen sich überwiegend in den fortgeschrittenen Stadien III-IV ihrer Brustkrebserkrankung befanden. Bei beiden Werten wird die Annahme zugrunde gelegt, dass 50 % der Patientinnen in den Stadien III-IV vortherafiert sind.

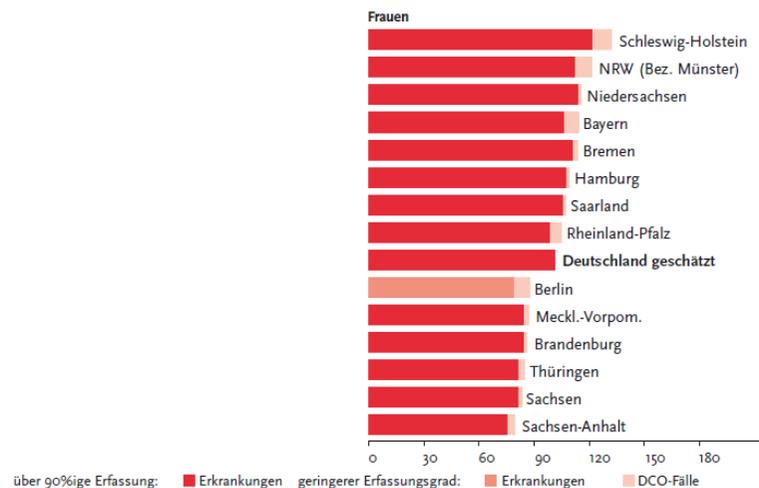
		<p>Aufteilung auf die Subpopulation</p> <p>Die Aufteilung der Patientinnenpopulationen a) und b) erfolgte auf der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassungsstudie (EMBRACE-Studie). Die Berechnungsbasis ist die in der Nutzenbewertung ausgewertete Anzahl von insgesamt 762 Patientinnen. Bezogen auf diese Patientinnenanzahl ergibt sich für die Patientinnenpopulation a) ein Anteil von ca. 75%, für die Patientinnenpopulation b) ein Anteil von ca.25 %.</p> <p>Als Ergebnis der oben beschriebenen Rechenwege ergeben sich für die Anzahl der Patientinnen näherungsweise folgende Spannen:</p> <p>Zielpopulation: 6.000- 7.800 (die Berechnungen sind bezogen auf die Gesamtpopulation der Populationen a und b)</p> <p>a) <u>für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:</u></p> <p>ca. 4.500-5.850 (entspricht ca. 75% der in der in der Embrace Studie ausgewerteten Patientenpopulation)</p> <p>b) <u>für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:</u></p> <p>ca. 1.130-1.460 (entspricht ca. 25% der in der Embrace Studie ausgewerteten Patientenpopulation)</p>
S. 38, Z. 12 - 13	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass sich die von der EISAI GmbH genannten 23.000 Brustkrebspatienten pro Quartal nicht auf alle Zentren, sondern nur auf 134 Praxen beziehen.</i></p> <p>Stellungnahme:</p>	

	<p>Die EISAI GmbH stimmt der Einschätzung des IQWiG zu. Für die abgeleitete Zielpopulation ergibt sich die folgende Konsequenz: die genannten 23.000 Brustkrebspatienten beziehen sich auf 134 von 382 Schwerpunktpraxen. Dies sind 35 % aller Schwerpunktpraxen in Deutschland. Rechnet man die Patientenzahl entsprechend der Gesamtzahl der Schwerpunktpraxen hoch ergibt sich eine Zahl von 65.714 Brustkrebspatienten. Entsprechend der in Modul 3 des Nutzendossiers beschriebenen Vorgehensweise (S. 29f) ergibt sich für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation eine Zahl von 5.820.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 5.820.</p>	<p>Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Zu dieser Thematik wird auf die vorangegangenen Ausführungen zum Thema „Zielpopulation„ verwiesen.</p>
<p>S. 38, Z. 21ff</p>	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG zieht zur Abschätzung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein heran.</i></p> <p>Stellungnahme: Eine Begründung warum das IQWiG gerade und ausschließlich Daten dieses Krebsregisters heranzieht, wird nicht gegeben. Zwar verfügt das Krebsregister über 95 % Vollzähligkeit der Daten [22], hinsichtlich der Qualität der eingegangenen Daten ist das Register von Schleswig-Holstein jedoch sicherlich anderen Registern bspw. dem des Saarlandes unterlegen: das Saarländische Register weist exzellente Brustkrebsdaten aufgrund einer niedrigen DCO-Rate (2 %) (DCO=„death-certificate-only“) und eine mikroskopische Sicherungsrate von 97,0 % auf [23]. Aus dem Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein ist bekannt, dass die Daten zum Brustkrebs auf einer DCO-Rate von 9,4 % [DCO=„death-certificate-only“) und einer mittleren mikroskopischen Sicherungsrate von weniger als 91 % beruhen [22]. Das Register kann für das Jahr 2008 bei 87,1 % der Fälle Angaben zum Staging machen [22].</p>	

Unterschiede zwischen den verschiedenen Krebsregistern in Deutschland zeigen sowohl Abbildung 1 als auch Tabelle 1 der Publikation von Hiripi et al. [24]. Auch das Argument, dass das Register von Schleswig-Holstein Angaben zum Staging veröffentlicht und deswegen zu bevorzugen ist, kann hier nicht gelten, da diese Daten z. B. auch die Register von Hamburg [25], Rheinland-Pfalz [26] und Bremen [27] bereitstellen. Ebenfalls zeigt eine Publikation des Krebsregisters Nordrhein-Westphalen zu Brustkrebs, dass auch in weiteren Krebsregistern Informationen zum Staging erhoben werden und zwischen den Registern nachweislich Unterschiede existieren [28].

Aus Sicht der EISAI GmbH ist nicht begründet, warum Daten des Tumorregisters Schleswig-Holstein mit der höchsten altersstandardisierten Neuerkrankungsrate repräsentativ für Deutschland sein und eine valide Datenbasis für eine Hochrechnung der Zielpopulation unter Berücksichtigung der Krankheitsstadien darstellen sollen.

Abbildung 3.10.3
Erfasste altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in den Bundesländern 2005–2006, ICD-10 C50
Neuerkrankungen pro 100.000 (Europastandard)



	<p>Abb. 1: Unterschiede in den altersstandardisierten Neuerkrankungsraten in den Bundesländern [29]</p> <p>Die den IQWiG Berechnungen zugrundeliegende Angabe, dass sich 20,5 % der Patienten in Stadium III und IV befinden, bezieht sich auf erstdiagnostizierte Fälle.[22] Diese Patienten haben bei Erstdiagnose noch keine zwei Chemotherapien erhalten, so dass die Zahlen ohne weitere Anpassung nicht zur Abschätzung der Zielpopulation verwendet werden können. Des Weiteren bleibt unberücksichtigt, dass für 12,9 % der Patienten keine Angabe zum Krankheitsstadium vorlag. Der vom IQWiG angegebene Anteil von 20,5 % (Stadien III und IV) impliziert 100 % registrierte Brustkrebsfälle mit Angabe zu Krankheitsstadien, dabei beziehen sich die 20,5 % aber auf die 87,1 % der Fälle, in denen ein histologischer Befund vorlag. Somit liegt potentiell eine Überschätzung der Patienten in den Stadien III und IV vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verwendung der von der EISAI GmbH korrigierten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 5.820.</p>	<p>Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Zu dieser Thematik wird auf die vorangegangenen Ausführungen zum Thema „Zielpopulation„ verwiesen.</p>
<p>S. 39, Z. 28 - 31</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass sich aufgrund vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen „...die Patientengruppen noch in die Patientinnen, für die Taxane und Anthrazykline noch als Therapie in Frage kommen, und in die Patientinnen, für die diese beiden Wirkstoffgruppen nicht mehr in Betracht kommen, aufteilen“.</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Da diese Patientengruppen post hoc vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung definiert wurden, konnte die EISAI GmbH nicht wissen, dass eine solche Unterscheidung vorgenommen werden soll.</p> <p>Zudem ist, wie unter (siehe Stellungnahme zu post-hoc Subgruppenanalysen) aufgeführt, eine solche Unterteilung für</p>	

	<p>Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die ab der dritten Linie mit einer Monochemotherapie behandelt werden, auch gar nicht anhand anerkannter Kriterien/Patientenmerkmale durchführbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des zitierten Satzes</p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zur Thematik „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen zu den spezifischen Aspekten in dieser Stellungnahme verwiesen</p> <p>Die Abgrenzung der beiden Patientinnenpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können versus der Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit der Patientin.</p>
<p>S. 40, Z. 2 - 3</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG stellt fest: „Der pU nimmt vereinfacht an, dass alle Therapiealternativen über 3 Monate bzw. 90 Tage durchgeführt werden, obwohl ein therapiespezifischer Zeitraum vorliegt.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Wahl eines Zeithorizontes von 3 Monaten, bzw. 90 Tagen wurde nicht zur Vereinfachung gewählt, sondern aufgrund folgender – auch im Dossier von der EISAI GmbH genannten – Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Realität werden Chemotherapien für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs praktisch nie über einen Zeitraum von einem Jahr gegeben, sondern in der Regel nur bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Unverträglichkeit des Arzneimittels. Ein 	<p>Therapiekosten</p> <p>- Standardisierung der Behandlungsdauer, Verbrauch -</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt bei der Berechnung der Therapiekosten nicht den Empfehlungen des IQWiG im Nutzenbewertungsbericht, sondern weist die Behandlungsdauer, den Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten auf ein Jahr (365 Tage) standardisiert aus. Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachgerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien. Die Berechnungen zur Dosierung werden ebenfalls standardisiert auf die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,7504 m². für Frauen im Alter von >18 Jahren und folgen damit den Angaben im Dossier zu Eribulin. Die</p>

	<p>Behandlungszeitraum von 3 Monaten erscheint vor dem Hintergrund der durchschnittlichen Zeit bis zur Progression (progression-free survival oder time to progression) der betrachteten Arzneimittel gemäß der in den Fachinformationen oder ggf. weiteren Zulassungsunterlagen enthaltenen Angaben und der Annahme, dass die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer aufgrund von Unverträglichkeiten etwas darunter liegt als angemessener Zeitraum für die Angabe der Therapiekosten (detaillierte Informationen zu verschiedenen Substanzen werden im Nutzendossier Modul 3 aufgeführt).</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Standardisierung des Zeitraums auf 3 Monate verbessert zudem die übersichtliche Vergleichbarkeit der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung. Die Wirksamkeit der Vergleichstherapien wurde im Rahmen von Zulassungsstudien mit ggf. unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht. Der Allgemeinzustand der Patienten und die studieninterne Verteilung der Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere können dabei z. B. auf das Kriterium der mittleren Dauer bis zur Progression einen wesentlichen Einfluss haben. Da im Folgenden in diesem Abschnitt eine reine Betrachtung der Kosten stattfinden soll, die eine gegenüberstellende Betrachtung der Effektivität (die von der betrachteten Studienpopulation abhängt) vernachlässigt, lässt sich eine gemeinsame, bezüglich der Kosten vergleichbare Basis durch einen standardisierten gleich langen Behandlungszeitraum schaffen. <p>Das methodische Vorgehen der EISAI GmbH ist transparent,</p>	<p>Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche ist der Mikrozensus 2009 [18]. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppe gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen. Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² ermittelt [17]: Körperoberfläche [m²] =(Körpergewicht 0,425 [kg] * Körpergröße 0,725 [cm] * 71,84 [m² / kg * cm]) / 10.000.</p>
--	---	--

nachvollziehbar und ausführlich unter Hinzuziehen von Fachinformationen und ggfs. weiteren Zulassungsunterlagen enthaltenen Angaben erfolgt (Nutzendossier Modul 3, S. 41-44). Dem Vorwurf einer „Vereinfachung“ kann in keiner Weise gefolgt werden.

Das IQWiG nimmt zur Ableitung der Kosten einen unterschiedlichen Zeithorizont für Eribulin mit einem Median von 3,9 Monaten und für die zweckmäßige Vergleichstherapie von 2,1 Monaten an. Dieses Vorgehen weist die folgenden Mängel auf:

- Kosten, die durch zusätzlich gewonnene Lebensjahre verursacht werden, werden nur dann sinnvollerweise eingeschlossen, wenn auch über den gleichen Zeithorizont die beobachteten Effekte gegenübergestellt werden können. Da eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (also die vergleichende Gegenüberstellung von Kosten und Effekten) in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht vorgesehen ist, ist auch eine einseitige Betrachtung der Kosten in durch eine Therapie gewonnene Lebenszeit nicht gerechtfertigt. Hinzu kommt, dass das IQWiG in den Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung schreibt: „Ist die Verlängerung des Lebens für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevant, sollten die Kosten für die Behandlung der Erkrankung während der zusätzlichen Lebensjahre in einer vollkommen separaten Analyse erfasst werden.“ [30] Die zitierte Stelle macht deutlich, dass ein unterschiedlicher Zeithorizont zur Kostenerhebung nicht als Standard anzusehen ist, sondern ggf. als zusätzliche Information.
- Das IQWiG legt mit Verwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Publikation der EMBRACE Studie (die sie an anderer Stelle allerdings als nicht adäquat operationalisiert bezeichnet) einen Median von 2,1 Monate

	<p>über alle Vergleichssubstanzen zugrunde. Dies ist zum einen nicht konsistent zur Kritik an der Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen nicht konsistent zu den weiteren Kostenberechnungen des IQWiG, in denen dann alleine Vinorelbin herangezogen wird. Auf Seite 42 Modul 3 des Nutzendossiers der EISAI GmbH wird angegeben, dass die Zeit bis zur Progression bei Vinorelbin bei 115 Tagen liegt, d. h. deutlich über der vom IQWiG angenommenen Therapiedauer. Somit sind die Kostenberechnungen durch das IQWiG für Vinorelbin eine Unterschätzung der tatsächlichen Therapiekosten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Definition des Therapiezeitraums für alle Therapiealternativen auf 3 Monate bzw. 90 Tage</p>	<p>Therapiezeitraum, Standardisierung Die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die sich daraus ergebenden Kosten werden standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) ausgewiesen. Diese Berechnungsweise erlaubt einen sachengerechten Vergleich der jährlichen Therapiekosten je behandelten Patient unabhängig von der Überlebensdauer in den jeweiligen Therapien.</p>
<p>S. 41, Z. 10 - 18</p>	<p>Anmerkung: <i>Zur Darstellung der Kosten führt das IQWiG weitere Punkte an:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zum einen seien die Angaben aus der Lauer-Taxe nicht berücksichtigt, zum anderen sei nicht nachvollziehbar gemacht, wie man zum Preis pro Gabe pro mg kommt.</i> • <i>Auch wird bemängelt, dass zahlreiche Fehler aufgetreten seien, was daran liegen könne, dass Preisangaben des ifap praxisCenter anstelle der Lauer-Taxe abgefragt wurden.</i> <p>Stellungnahme: Diese beiden Punkte weist die EISAI GmbH mit den folgenden Argumenten als unbegründet zurück:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Das ifap praxisCenter bildet dieselbe Preisinformation wie die Lauer-Taxe ab. Zur Dokumentation dieses Sachverhaltes wurden Bildschirmaufnahmen der Lauer-Taxe zur Validierung der ifap-Angaben dem Dossier (und auch dieser Stellungnahme aktualisiert) angehängt.[31] • Die Erläuterungen, wie die relevante Packungsgröße bestimmt wurde, sind in Kapitel 3.3.1 des Dossiers gegeben. Um völlig transparent und noch besser nachvollziehbar zu machen, wie das jeweils günstigste Produkt eines bestimmten Wirkstoffes identifiziert wurde, hat die EISAI GmbH in einem Begleitschreiben zur Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Eribulin (Halaven®) vom 27.10.2011 eine separate CD mit einer Excel-Datei mit folgenden Hinweisen beigefügt: „...Schließlich fügen wir eine CD mit einer Excel-Datei bei, die die unter 3.3 des Dossiers ausführlich beschriebene Bestimmung der Präparate zur Darstellung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung dokumentiert und die Berechnungswege nachvollziehen lässt. Formal ist die Abgabe dieser Datei nicht vorgegeben und eine Ablage im Dossier war aus formalen Gründen nicht möglich, da bei einer Umwandlung in ein PDF-Dokument die Berechnungswege nicht mehr ersichtlich sind. Um Ihnen das Nachvollziehen der Berechnungswege aber zu erleichtern haben wir uns erlaubt, entsprechend die CD beizulegen.“ [32]. • da die „zahlreichen Fehler“ nicht im Detail beschrieben werden, ist nicht nachvollziehbar und kommentierbar, ob 	
--	---	--

	<p>hier tatsächlich Fehler vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verwendung der Kosten wie von der EISAI GmbH berechnet (siehe aktualisierte Tabelle 3-15 im Anhang 3 sowie XLS-Sheet im Ordner [33])</p>	<p>Standardisierung der Arzneimittelkosten</p> <p>Im ersten Schritt wird der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag anhand der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Auf Grundlage dieses Arzneimittelverbrauchs wird errechnet wie viele Infusionsflaschen oder Tabletten in der jeweiligen Wirkstärke für einen Behandlungstag benötigt werden. Die Anzahl der benötigten Infusionsflaschen oder Tabletten wird dann anschließend aufgerundet um damit einen eventuell resultierend Verwurf rechnerisch einzubeziehen. Diese aufgerundete Anzahl an Infusionsflaschen und Tabletten wird dann in Relation zu allen Packungsgrößen der Fertigarzneimittel gesetzt und die Anzahl der Arzneimittelpackungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination ermittelt und anschließend wieder aufgerundet, sodass immer nur vollständige Packungen in die Berechnung einfließen. Für die weitere Berechnung wird diejenige Wirkstärken-Packungsgrößenkombination mit den niedrigsten Kosten je Behandlungstag ausgewählt. Die oben ermittelte Anzahl an Packungen je Wirkstärken-Packungsgrößenkombination wird dann mit ihren Arzneimittelpreisen (Stand Lauer Taxe) multipliziert, sodass sich die Kosten je Behandlungstag jeweils in Abhängigkeit von Wirkstärke und Packungsgröße ergeben. In den sich anschließenden Schritten werden mit dieser preisgünstigsten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination die Kosten für die Behandlungstage je Therapiezyklus errechnet. Diese Kosten je Therapiezyklus werden dann mit der in einem Jahr maximal möglichen Anzahl an Therapiezyklen mit diesem Arzneimittel multipliziert, sodass sich hier die standardisierten jährlichen Therapiekosten abbilden.</p> <p>Für Capecitabin in der oralen Therapie werden die für die Patientinnen in der Einnahme geeignetsten Wirkstärken ausweislich der Fachinformation zu Xeloda® zugrunde gelegt. Die Patientinnen müssen demzufolge über zwei Einzeldosierungen verteilt täglich insgesamt zehn Tabletten einnehmen: Zwei Tabletten mit 150 mg</p>
--	--	---

		und acht Tabletten a 500 mg Capecitabin erzielen die für den Behandlungstag nötige Gesamtwirkstärke von ca. 4300 mg Capecitabin.
S. 41, Z. 20 - 23	<p>Anmerkung: <i>Weiterhin gibt das IQWiG an, ein wesentlich günstigeres Doxorubicinpräparat gefunden zu haben als das im Dossier aufgeführte.</i></p> <p>Stellungnahme: Die EISAI GmbH hat auf Seite 40 Modul 3 des Nutzendossiers darauf hingewiesen, dass Doxorubicin für die Monochemotherapie des Brustkrebses nicht zugelassen ist und deswegen nicht berücksichtigt wurde. Das PEG-liposomale Doxorubicin hingegen ist für die Monochemotherapie des Brustkrebses zugelassen und wurde demzufolge berücksichtigt. Das Vorgehen des IQWiG ist daher an dieser Stelle falsch.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Verwendung der Kosten für PEG-liposomales Doxorubicin wie von der EISAI GmbH im Dossier angegeben</p>	<p>Kosten der Arzneimitteltherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>- Doxorubicin</p> <p>Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Wirkstoff Doxorubicin ist ausweislich der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Doxorubicin für die Therapie des Mammakarzinoms in der Monotherapie zugelassen und unterliegt zudem der Festbetragsregelung. Für die Kostenberechnung dieses festbetragsgeregelten Wirkstoffs wird daher der zum Zeitpunkt des Nutzenbewertungsbeschlusses gültige Festbetrag herangezogen.</p>
S. 42, Z. 15 - 16	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG hält es für nicht nachvollziehbar, dass evtl. anfallender Verwurf nicht betrachtet wird, da die Arzneimittel häufig nicht lange aufbewahrt werden können.</i></p> <p>Stellungnahme: Da es keine Datenquellen zu Verwurf gibt, ist im Sinne der Vergleichbarkeit der Kosten der einzig gangbare Weg, für alle Arzneimittel Verwurf nicht zu betrachten.</p>	<p>Berücksichtigung eines eventuellen Verwurfs</p> <p>Im ersten Schritt wird der Verbrauch des Arzneimittels für einen Behandlungstag anhand der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation ermittelt. Auf Grundlage dieses Arzneimittelverbrauchs wird errechnet wie viele Infusionsflaschen oder Tabletten in der jeweiligen Wirkstärke für einen Behandlungstag benötigt werden. Die Anzahl der benötigten Infusionsflaschen oder Tabletten wird dann anschließend aufgerundet um damit einen eventuell resultierend Verwurf rechnerisch einzubeziehen.</p>

	<p>Vorgeschlagene Änderung: Betrachtung der Arzneimittelkosten ohne Verwurf</p>	
<p>S. 42, Z. 22 - 25</p>	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG merkt an, dass es unklar bleibt, warum der pU Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) eine praxisklinische Betreuung über 4 Stunden (S. 79, Modul 3) zugeordnet hat. Nach den Fach- und Gebrauchsinformationen wird Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) nur über 30 Minuten intravenös gegeben.</i></p> <p>Stellungnahme: Der Hinweis auf die fehlerhafte Angabe zur Dauer der intravenösen Abraxane®-Gabe wird dankend aufgenommen und in den nachfolgend beigefügten Berechnungen korrigiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Korrektur in den Berechnungen</p>	<p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht einbezogen.</p> <p>Für die Patientinnenpopulation a) ergeben sich keine Kosten für zusätzliche regelhafte Leistungen. Für die Patientinnenpopulation b) werden die Kosten für die Prämedikation der Gesamtpopulation unter einer Arzneimitteltherapie mit Neotaxan® (Paclitaxel) berücksichtigt und den Jahrestherapiekosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte hinzugerechnet.</p>
<p>S. 44, Z. 6 - 9</p>	<p>Anmerkung: <i>Das IQWiG führt an, dass der pU zu den Versorgungsanteilen aufgrund des Datenmangels keine Aussage macht. Dennoch fügt der pU eine Tabelle zum Versorgungsanteil der eingesetzten Therapie für Patientinnen mit Metastasen (Stadium IV) im Rahmen der ambulanten Versorgung ein (S. 86, Modul 3).</i></p> <p>Stellungnahme: Das IQWiG stellt korrekt fest, dass die EISAI GmbH keine Angabe zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen für Eribulin macht. Allerdings merkt das IQWiG an, dass eine Tabelle zum</p>	<p>Zielpopulation - Versorgungsanteile</p> <p>Hierzu wird auf die Ausführungen unter „Zielpopulation“, in dieser Stellungnahme verwiesen-</p>

	<p>Versorgungsanteil der eingesetzten Therapie für Patientinnen mit Metastasen (Stadium IV) im Rahmen der ambulanten Versorgung beigefügt wurde. Um Missverständnisse zu vermeiden, muss man der Vollständigkeit halber darauf hinweisen, dass die erwähnte Tabelle Daten aus dem Jahr 2009 enthält und der EISAI GmbH keine Daten aus Vorperioden oder Veränderungsdaten zur Verfügung standen, so dass eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen auf Basis der Daten aus dem zitierten Bericht der megapharm GmbH nicht möglich war. Dies wurde von der EISAI GmbH an der relevanten Stelle im Dossier explizit festgestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ergibt sich keine Konsequenz</p>	
<p>S: 42, Z. 27</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass aufgrund der geschilderten Mängel die Jahrestherapiekosten nicht verwertbar sind.</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>In der im Anhang 3 angeführten aktualisierten Tabelle 3-15 hat die EISAI GmbH die Angaben zu Jahrestherapiekosten unter Korrektur der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und auch entsprechend den Änderungen der Arzneimittelpreisverordnung zum 01.01.2012 analog der Vorgehensweise im Dossier aktualisiert. Die Kostenberechnung erfolgte ohne Berücksichtigung von Verwurf und über einen Therapiezeitraum von 3 Monaten, sowie unter Berücksichtigung der Zusatzleistungen wie im Nutzendossier Modul 3 ausgewiesen. Identifizierte Rechenfehler wurden behoben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Verwendung der Daten aus der aktualisierten Berechnung der Jahrestherapiekosten der EISAI GmbH (siehe aktualisierte Tabelle 3-15 im Anhang 3)</p>	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt bei der Berechnung der Therapiekosten nicht den Empfehlungen des IQWiG im Nutzenbewertungsbericht. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten durch den Gemeinsamen Bundesausschuss wird auf die Ausführungen unter „Therapiekosten“ in dieser Stellungnahme und</p>

		den Beschluss zur Nutzenbewertung von Eribulin vom 19. April 2012 verwiesen.
--	--	--

Anhang 1

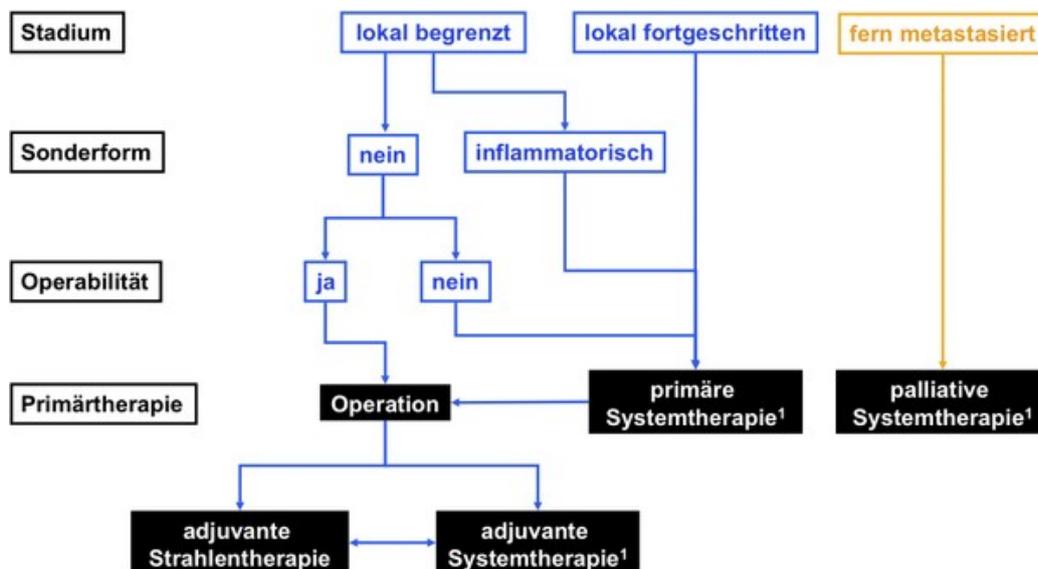
Einordnung von Eribulin unter Berücksichtigung aktueller relevanter Leitlinien und Aspekte der klinischen Versorgungssituation in Deutschland

Eine Eribulin-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. [1]

Dies bedeutet, dass Eribulin derzeit ausschließlich als Monochemotherapie in der palliativen Situation bei nicht mehr heilbarem Brustkrebs zugelassen ist, wobei ein Einsatz erst in Frage kommt, wenn in dieser fortgeschrittenen Situation mindestens 2 andere Chemotherapien eingesetzt wurden und nicht mehr greifen oder zu toxisch waren. Zudem muss vor Therapiebeginn mit Eribulin sichergestellt sein, dass im Vorfeld bereits eine Behandlung mit Vertretern aus den beiden als sehr wirksam anerkannten chemotherapeutischen Substanzklassen, den Taxanen und Anthrazyklinen, erfolgt ist.

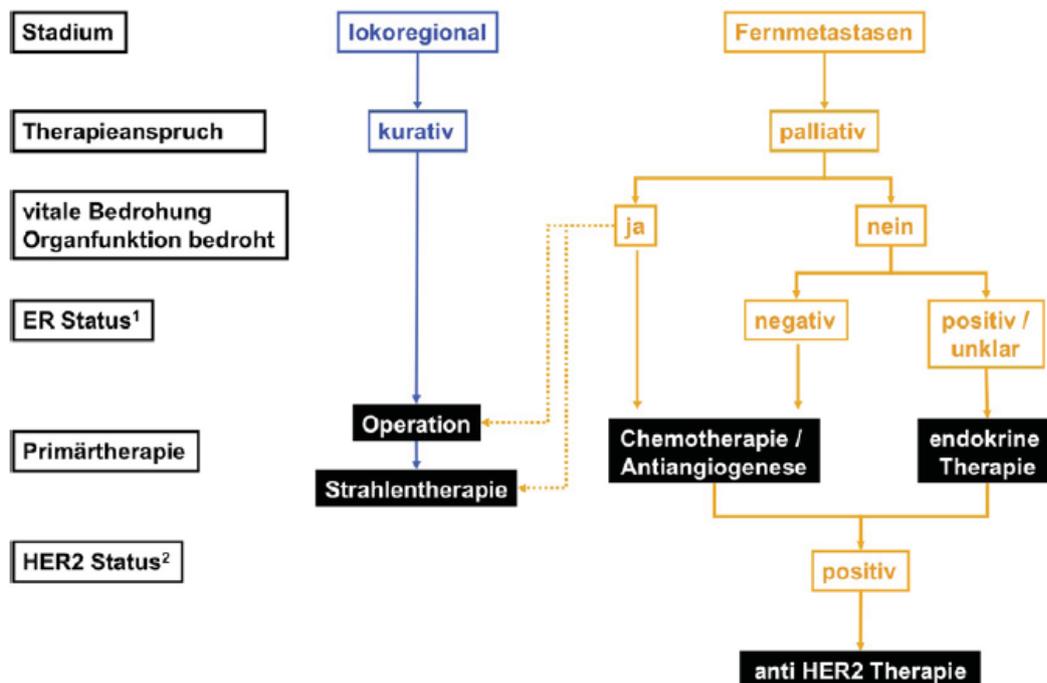
Es sei betont, dass die Behandlungen mit kurativer Zielsetzung, also Behandlungen, bei denen das Ziel die bleibende Ausmerzungen der Krebserkrankung mit Heilung der Patientin ist, von Behandlungen mit palliativer Zielsetzung abzugrenzen sind: In der palliativen Situation ist die Krebserkrankung nicht mehr heilbar, Ziel der Therapie ist vielmehr, die Erkrankung möglichst lange zu kontrollieren und den betroffenen Patientinnen noch wertvolle Lebenszeit bei guter Lebensqualität zu schenken (siehe Abb. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) [21]).

Abb: DGHO-Leitlinien: Systemtherapie beinhaltet endokrine Therapie und / oder Chemotherapie und / oder monoklonale Antikörper [21]



¹ Systemtherapie beinhaltet endokrine Therapie und / oder Chemotherapie und / oder monoklonale Antikörper

Abb. DGHO-Leitlinien: Algorithmus für die Therapie im Rezidiv und bei Fernmetastasierung [21]

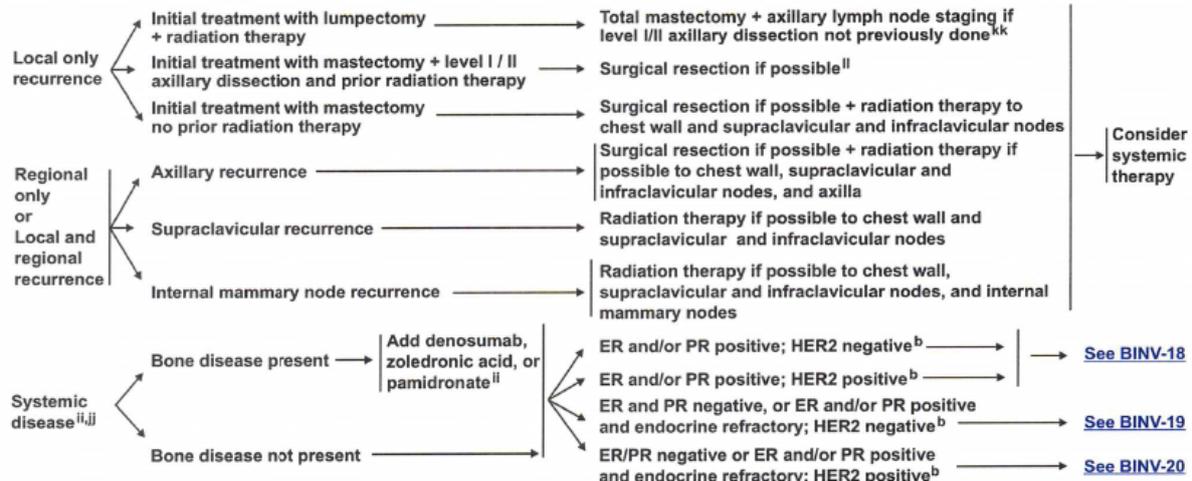


Legende: ¹ ER - Östrogenrezeptor; ² HER2 - Human Epidermal growth factor Receptor; HER2 positiv - HER2 Überexpression / HER2 Genamplifikation

Die Wahl der Therapie erfolgt in der palliativen Situation u.a. in Abhängigkeit von der Tumorbiologie (insbesondere des Rezeptorstatus), der Lokalisation von Metastasen, der aktuellen Krankheitslast, den Vortherapien, dem generellen Gesundheitszustand der Patientin und der persönlichen Lebenssituation der Patientin.[20]

Abb.: NCCN Guidelines Version 1.2012: Invasive Breast Cancer, BINV-17 [20]

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE



- Surgery, radiation, or regional chemotherapy (e.g., intrathecal methotrexate) indicated for localized clinical scenarios:
- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Brain metastases | 8. Impending pathologic fracture |
| 2. Leptomeningeal disease | 9. Pathologic fracture |
| 3. Choroid metastases | 10. Cord compression |
| 4. Pleural effusion | 11. Localized painful bone or soft-tissue disease |
| 5. Pericardial effusion | 12. Chest wall disease |
| 6. Biliary obstruction | ± hyperthermia (category 3) |
| 7. Ureteral obstruction | if radiation therapy used |

^b See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
ⁱⁱ Denosumab, zoledronic acid, or pamidronate (all with calcium and vitamin D supplementation) should be given (category 1) in addition to chemotherapy or endocrine therapy if bone metastasis is present, expected survival is ≥3 months, and renal function is adequate. Patients should undergo a dental examination with preventive dentistry prior to initiation of this therapy. The optimal schedule and duration of denosumab, zoledronic acid, or pamidronate are unknown.
ⁱⁱⁱ See NCCN Palliative Care Guidelines.
^{kk} In women with a local breast recurrence after breast-conserving surgery who had a prior sentinel lymph node biopsy, a repeat SNB may be technically possible. The accuracy of repeat SNB is unproven, and the prognostic significance of repeat SNB after mastectomy is unknown and its use is discouraged.
^{ll} If not technically resectable, consider systemic therapy to best response, then resect if possible.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

© 2012 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. This document and its individual components may not be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means without the prior written permission of NCCN.

Abb.: S3-Leitlinie – Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom [14]

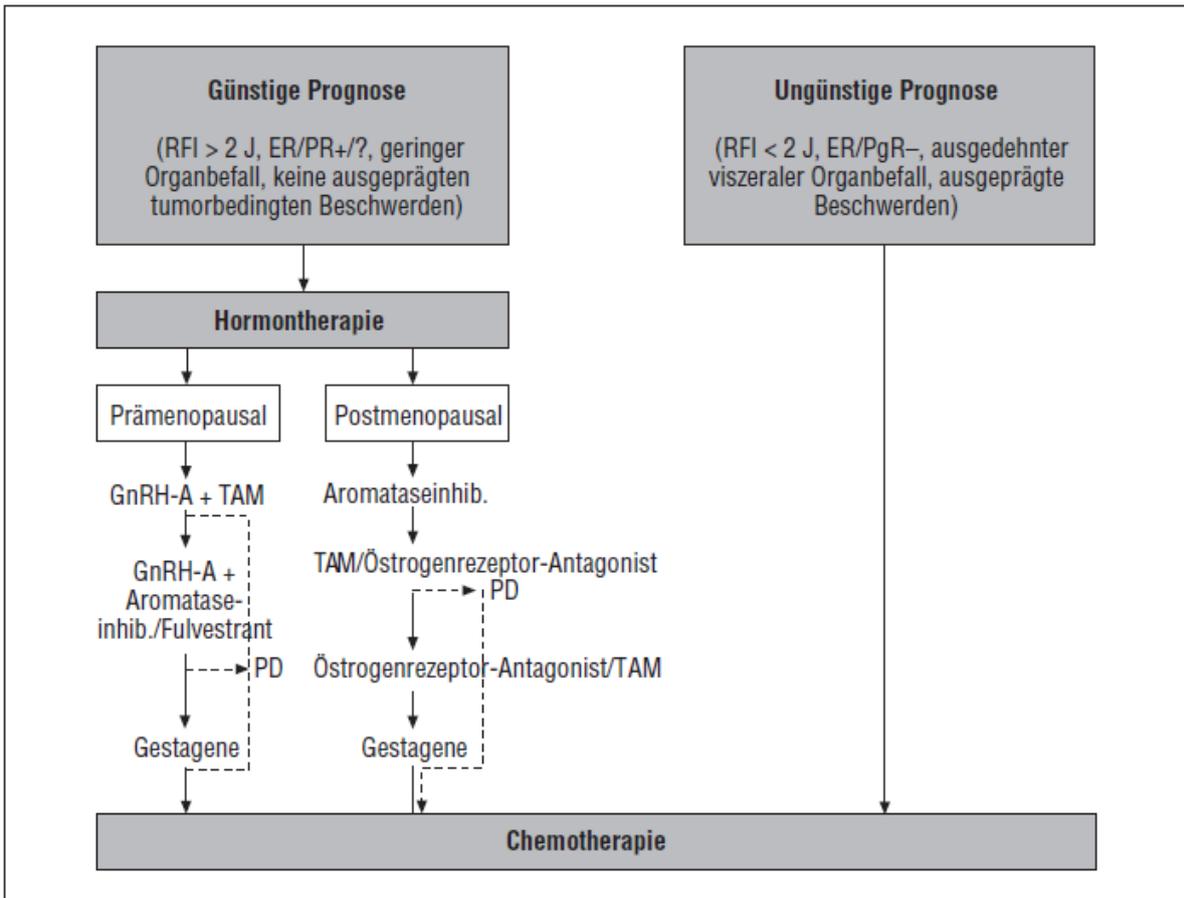
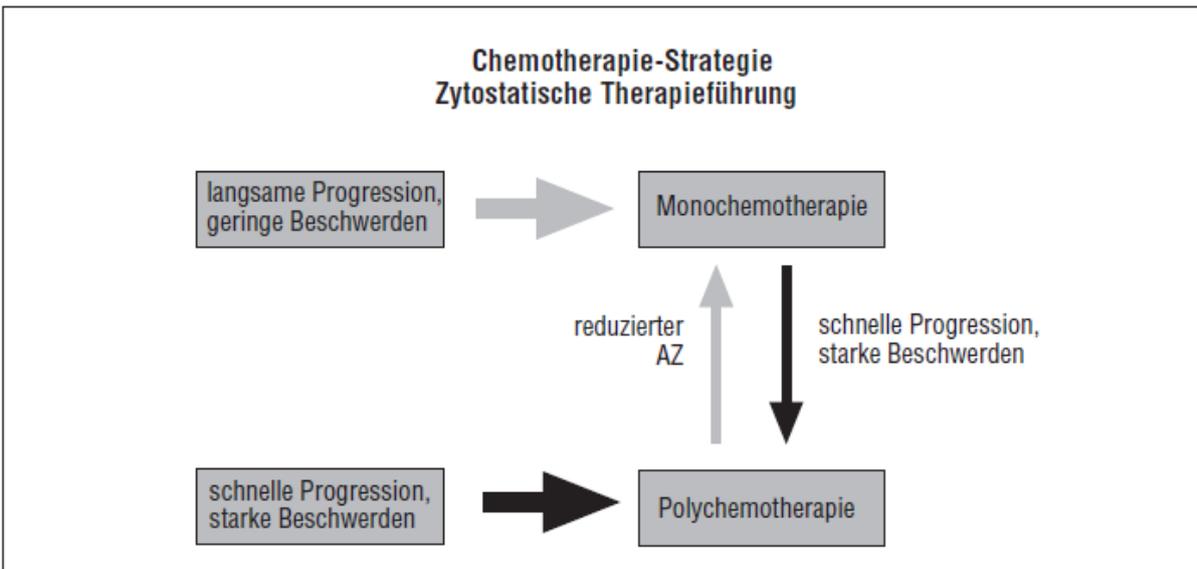


Abb.: S3-Leitlinie – Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom Fortsetzung 1 [14]



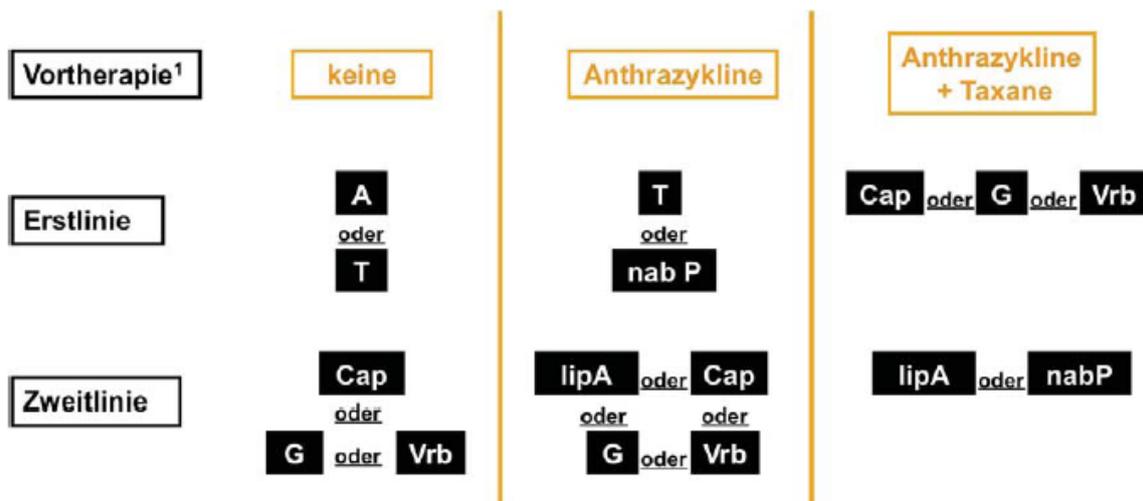
Sofern eine Monochemotherapie in der palliativen Situation indiziert ist, erfolgt i.d.R. eine sequentielle Therapie mit verschiedenen Chemotherapeutika, d.h. es werden verschiedene Chemotherapeutika in Monotherapie nacheinander eingesetzt. Die Therapiedauer kann auf eine angestrebte Zahl an Zyklen begrenzt sein, z.B. um kumulative toxische Effekte zu vermeiden, oder jeweils so lange fortgeführt werden, wie dies therapeutisch sinnvoll ist, also bis es zum erneuten Progress kommt und/oder die Substanz zu toxisch ist, um den

gegebenen Effekt auf die Tumorerkrankung weiter zu rechtfertigen. Mitunter kommt es zum Einsatz von über 7 verschiedenen Monochemotherapien nacheinander.[34]

Einige der relevanten Leitlinien (S3-Leitlinie, DGHO-Leitlinie) geben für die erste und zweite Monochemotherapie-Linie in Abhängigkeit von den Vorbehandlungen noch Empfehlungen in Form von Behandlungsalgorithmen (Abb.: S3-Leitlinie – Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom Fortsetzung 2; Abb. DGHO Leitlinie).[14, 21] Ab der dritten Linie finden sich jedoch auch in der S3-Leitlinie nur noch beispielhafte Nennungen von in dieser Situation einsetzbaren Einzelsubstanzen oder lediglich die Empfehlung, dass die Behandlung mit Monochemotherapien fortgeführt werden soll (Vinorelbin, **Gemcitabin**, liposomales Doxorubicin **oder experimentelle Therapie** nach vorheriger Monotherapie, **bzw. Monotherapie mit bisher nicht eingesetzten Substanzen oder experimentelle Therapie** nach vorheriger Polychemotherapie; siehe Abb. S3-Leitlinie – Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom, Fortsetzung 2).[14]

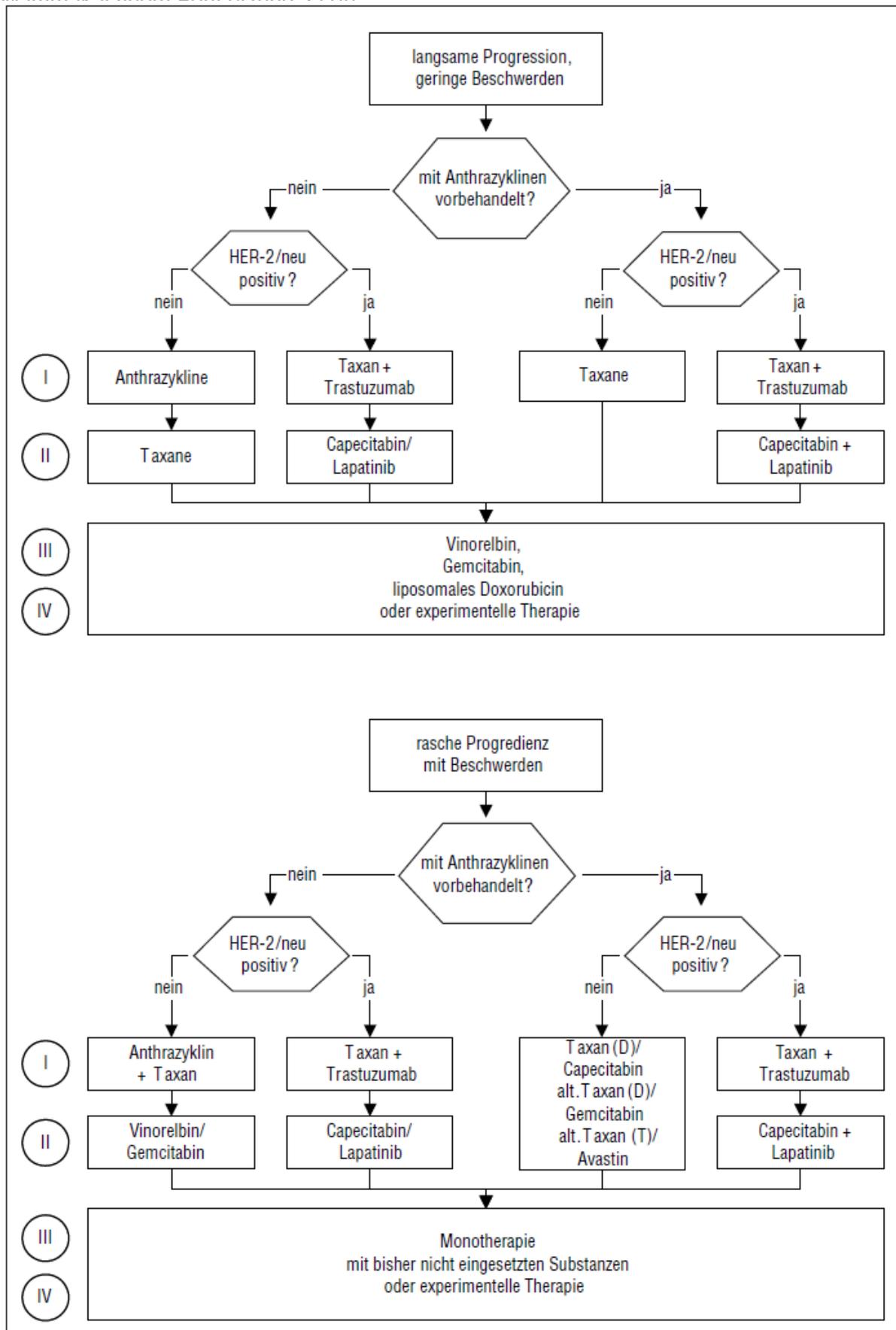
Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) gibt in ihren Leitlinien zwar Empfehlungen zu einzelnen Substanzen basierend auf der Evidenzlage in Abhängigkeit der verabreichten Vortherapien ab, gibt dabei jedoch keinen Algorithmus für spezifische vordefinierte Behandlungslinien vor, d.h. jede der in den Leitlinien genannten Monochemotherapien kann eingesetzt werden.

Abb.: DGHO-Leitlinie: Palliative Chemotherapie – Monotherapie [21]



Legende: A - Anthrazyklin; Cap - Capecitabin; G - Gemcitabin; lip A - liposomales Doxorubicin; nab P - Albumin - gebundenes Paclitaxel; T - Taxan; V - Vinorelbin;

Abb.: S3-Leitlinie – Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom Fortsetzung 2 [14]



Da sowohl Taxane als auch Anthrazykline mehr und mehr als Standard in der adjuvanten und neo-adjuvanten Therapie, d.h. unmittelbar nach oder vor einer Operation mit kurativer Zielsetzung eingesetzt werden und damit möglicherweise in späteren Krankheitsstadien nicht mehr eingesetzt werden können, besteht ein großer Bedarf nach wirksamen und verträglichen Substanzen in der palliativen Situation. Kaum eine der heute als Monotherapie in der palliativen Situation eingesetzten Substanzen hat mit hinreichender Evidenz eine Lebensverlängerung nach einer Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Therapie nachgewiesen. [35, 36] Häufig erfolgt auch ein Einsatz von Substanzen außerhalb der zugelassenen Indikation in Deutschland, wie beispielweise für Gemcitabin (Abb. IMS Daten zu Monotherapie; DGHO-Liste Zulassungsstatus).[37]

Abb.: DGHO-Leitlinie: Zulassungsstatus für Medikamente der palliativen, nicht-endokrinen Systemtherapie [21]

Substanz	Zulassung	Anmerkungen
Bendamustin	•	wirksam in Phase III Studie mit 5FU und Methotrexat
Bevacizumab	•	First - line in Kombination mit Paclitaxel
Capecitabin	•	In Kombination mit Docetaxel nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen Monotherapie nach Taxanen und Anthrazyklinen oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline
Carboplatin	•	wirksam in Phase III Studie mit Taxanen
Cyclophosphamid	•	
Docetaxel	•	In Kombination mit Doxorubicin als First Line; Monotherapie nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Alkylanzien; In Kombination mit Capecitabin nach Versagen einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; In Kombination mit Trastuzumab bei HER-2 Positivität; als First Line;
Doxorubicin	•	
Epirubicin	•	
Fluorouracil (5-FU)	•	
Gemcitabin	•	In Kombination mit Paclitaxel nach Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline
Ixabepilon	•	In Deutschland nicht zugelassen; wirksam in Phase III Studie
Lapatinib	•	In Kombination mit Capecitabin bei HER-2 Positivität nach Kombinationstherapie von Trastuzumab mit Anthrazyklinen und Taxanen In Kombination mit einem Aromataseinhibitor
Mitoxantron	•	
nabPaclitaxel	•	Nach Versagen einer Chemotherapie; Bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline;

Die S3-Leitlinien halten lediglich fest: „Als Monotherapie können **z. B.** folgende Substanzen zum Einsatz kommen Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine“. Auf den Zulassungsstatus wird nicht näher eingegangen.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Umsetzung der S3-Leitlinien unabdingbare Voraussetzung für die Anerkennung als zertifiziertes Brustzentrum gemäß den

Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der deutschen Gesellschaft für Senologie (http://www.senologie.org/brustzentren/brust_zertifirichtl.php) ist.

So heißt es unter 1.1.1, „Anforderungen“ im Erhebungsbogen der DKG und DGS im Wortlaut: „In den Vereinbarungen mit den Hauptbehandlungspartnern sind folgende Punkte zu regeln:

- o ...
- o Verpflichtung zur Umsetzung ausgewiesener Leitlinien (Grundvoraussetzung S3-Leitlinie)
- o ...“

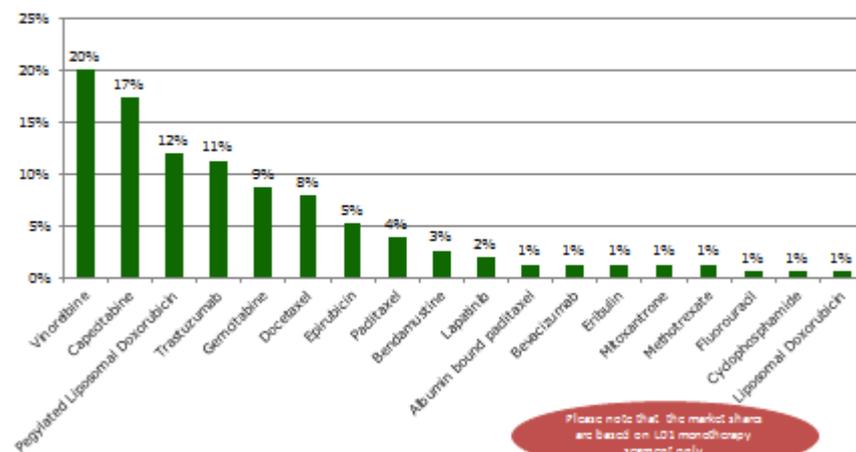
(http://www.senologie.org/brustzentren/brust_zertifirichtl.php)

Da die weitaus größte Zahl der Patientinnen (ca. 90%) mittlerweile in zertifizierten Brustzentren behandelt wird, muss davon ausgegangen werden, dass die geltenden S3-Leitlinien im klinischen Alltag die Versorgungssituation und den Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung.[38]

Aktuelle externe Analysen von Patientendaten belegen entsprechend, dass die Therapie ab der dritten Linie sehr komplex ist und dass sich, auch in Deutschland, keine Standardbehandlungen für diese Patientengruppe etablieren lassen. In der realen Versorgungssituation wird vielmehr aus der gesamten Breite der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe die am besten geeignete(n) Therapieoption(en) in einem patientenindividuellen Ansatz ausgewählt. Insbesondere Gemcitabin wird als Monotherapie, ab der dritten Linie bei einem nennenswerten Anteil von Patientinnen eingesetzt.[37] Der Einsatz vieler Wirkstoffe außerhalb der zugelassenen Indikation zeigt zudem den großen medizinischen Bedarf nach wirksamen sowie verträglichen und dabei zugelassenen Behandlungsoptionen.

Abb.: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011 Germany: Fortgeschrittener (Stadium IIIb-IV) Brustkrebs, Marktanteil von allen Monotherapien ab der dritten Linie in L01 (Antineoplastika) [37] (siehe auch Anhang 4)

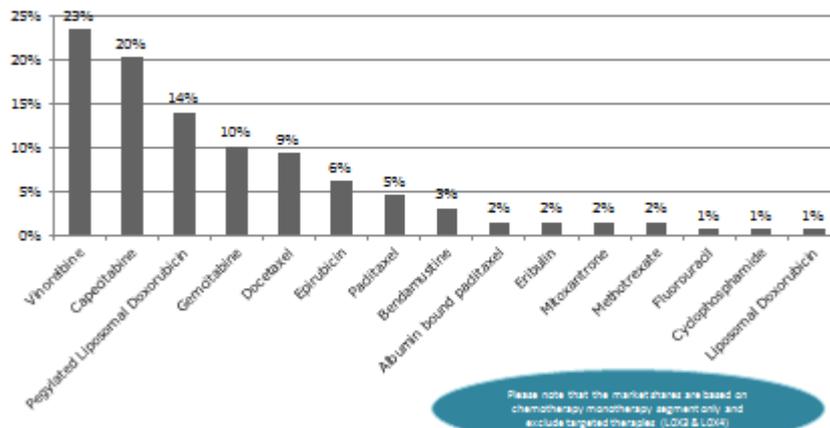
Germany
Advanced (Stage IIIb-IV) Breast Cancer
Market Share of Monotherapy regimens - 3rd+ lines



Source: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011
Sample: Germany MBC receiving L01 monotherapy only = 190 patients out of 278 patients receiving L01 treatments in 3rd+ lines

Abb.: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011 Germany: Fortgeschrittener (Stadium IIIb-IV) Brustkrebs, Marktanteil von allen Monochemotherapien ab der dritten Linie - [37] (siehe auch Anhang 4)

Germany
Advanced (Stage IIIb-IV) Breast Cancer
Market Share of Monotherapy CHEMO regimens only - 3rd+ lines



Source: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011
Sample: Germany MBC receiving monotherapy only = 128 patients out of 278 patients receiving L01 treatments in 3rd+ lines

Somit ist Eribulin eine wichtige therapeutische Option in dem Bestreben, die Tumorerkrankung zu kontrollieren und den Patienten noch weitere Lebensmonate mit ihren Angehörigen und Freunden bei guter Lebensqualität zu ermöglichen. Dies umso mehr, als dass Eribulin das einzige Chemotherapeutikum ist, für das in Monotherapie in der indizierten Behandlungssituation gezeigt werden konnte, dass es das Leben verlängern kann. [2, 3, 35]

Anhang 2

Dokumentation der Aktualisierung der Literaturrecherche nach Jassem et al.

Die in Modul 3 des Nutzendossiers zu Eribulin beschriebene systematische Literaturrecherche, wie von Jassem et al. [35] beschrieben, wurde am 27. Januar 2012 für die Jahre 2011 und 2012 (bis 27. Jan 2012) durch eine Recherche in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library via OVID aktualisiert. Die Recherche gab für den betrachteten Zeithorizont 64 Treffer. Alle identifizierten Publikationen wurden ausgeschlossen. Eine entsprechende RIS Datei mit Ausschlussgrund für jede identifizierte Literaturstelle ist im Feld "custom 1" der Stellungnahme angehängt. Screenshots der verwendeten Suchstrategie sind als pdf angehängt.[39]

Anhang 3

Aktualisierte Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Aktualisierte Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)			
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH)	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.	10.035 €	58.405.495 €
Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma)	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.	1.766 €	10.279.877 €

Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira)	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.	7.677 €	44.681.265 €
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag)	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.	11.640 €	67.746.589 €
Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) kürzestes Intervall	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.	4.076 €	23.719.792 €
Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) Längstes Intervall	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.	3.280 €	19.092.102 €

Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp)	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.	2.433 €	14.160.179 €
Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®])	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.	306 €	1.781.464 €
Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene)	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.	8.488 €	49.398.092 €
Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp)	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.	7.126 €	41.474.597 €

Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp)	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.	2.312 €	13.455.137 €
Gemcitabin* (Gemcitabin Kabi [®] , Fresenius Kabi Dtl GmbH)	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.	3.911 €	22.760.898 €
Mitoxantron* (Onkotrone [®] , Baxter)	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.	1.744 €	10.147.687 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5 sowie in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

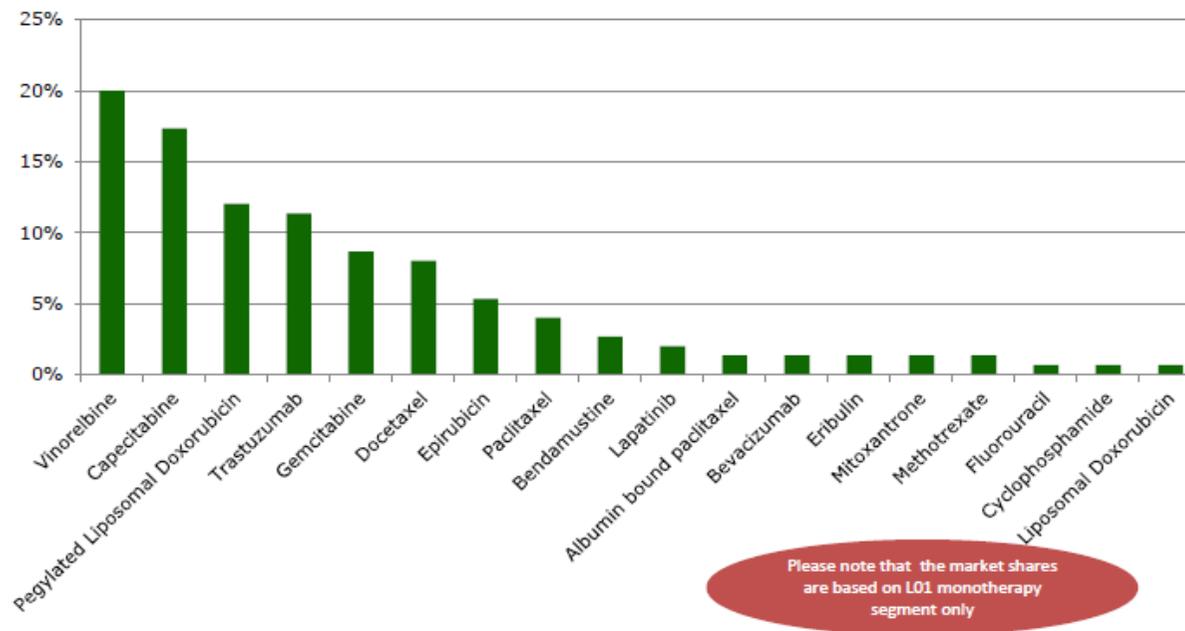
Anhang 4

Abb.: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011 Germany: Fortgeschrittener (Stadium IIIb-IV) Brustkrebs, Marktanteil von allen Monotherapien ab der dritten Linie in L01 (Antineoplastika) [37]

Germany

Advanced (Stage IIIb-IV) Breast Cancer

Market Share of Monotherapy regimens - 3rd+ lines



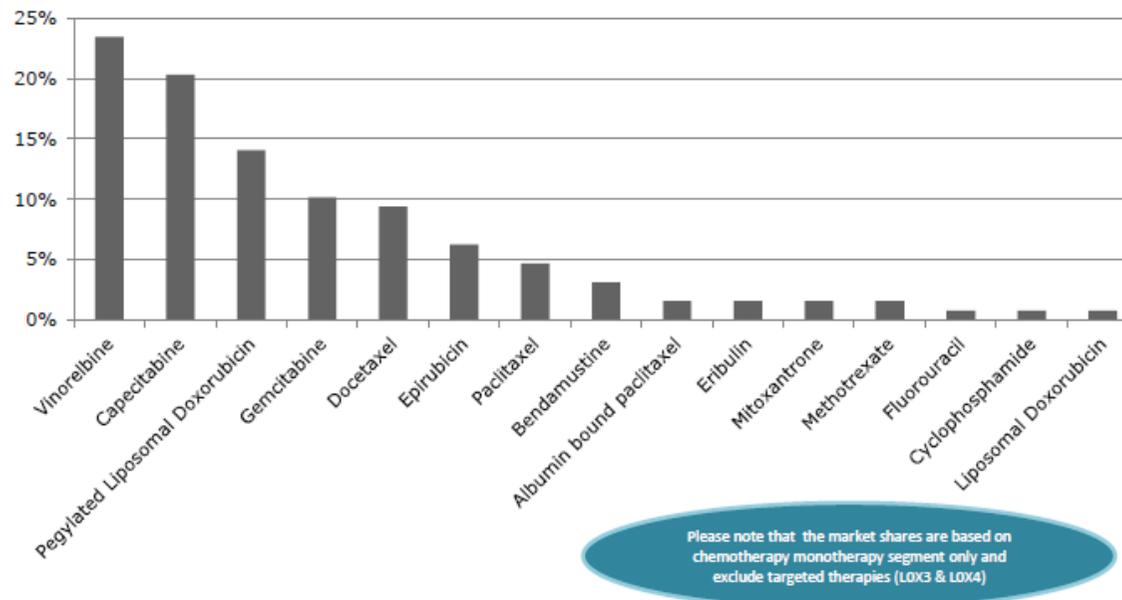
Source: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011
Sample: Germany MBC receiving L01 monotherapy only = 150 patients out of 278 patients receiving L01 treatments in 3rd+ lines

Abb.: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011 Germany: Fortgeschrittener (Stadium IIIb-IV) Brustkrebs, Marktanteil von allen Monochemotherapien ab der dritten Linie - [37]

Germany

Advanced (Stage IIIb-IV) Breast Cancer

Market Share of Monotherapy CHEMO regimens only - 3rd+ lines



Source: IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011

Sample: Germany MBC receiving monochemotherapy only = 128 patients out of 278 patients receiving L01 treatments in 3rd+ lines

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Halaven®, Stand März 2011
2. Assessment report for Halaven (eribulin) Procedure No. EMEA/H/C/002084, Stand 20.01.2011. data on file
3. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, 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 Mar 12;377(9769):914-23.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Newsletter Nr. 8, August 2011
5. IQWiG; Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80.
6. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 02.09.2011]. www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC5000036576. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln. 2011.
7. IQWiG; Allgemeine Methoden Version 4.0. Koeln. 2011.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Ticagrelor, 15. Dezember 2011
9. IQWiG; Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2012 Nr. 116.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau Vom 20. Mai 2010
11. IQWiG; Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2011 Nr. 107.
12. IQWiG; Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2011 Nr. 112.
13. IQWiG; Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2012 Nr. 114.
14. Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung ed. München Germering: W. Zuckschwerdt Verlag 2008.
15. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: should we lock the crazy aunt in the attic. BMJ 2001; 322: 989-91

16. Referenz Zusatzanalysen 12.02.2012
17. Referenz CSR, Tabelle 24
18. Referenz CSR, Tabelle 33
19. Referenz CSR, Tabelle 23
20. NCCN Guidelines Version 1.2012 NCCN Guidelines Index Breast Cancer
21. Wörmann B, Overkamp F, Rick O, Possinger K, Mammakarzinom der Frau, Stand März 2011
22. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann N, Katalinic A. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Band 9. Lübeck, 2011 [Zugriff: 16.02.2012]. URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>
23. Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997-2006 und Bericht für die Jahre 2004-2006. Krebs im Saarland. 2009 [Zugriff: 16.02.2012]. URL: http://www.krebsregister.saarland.de/krebsatlas/EKRS_Krebsatlas_21082009.pdf
24. Hiripi E, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, et al. Survival from common and rare cancers in Germany in the early 21st century. *Ann Oncol.* 2012; 23: 472-479
25. Hamburger Krebsdokumentation 2005-2006. Neuerkrankungen und Sterbefälle. Hamburgisches Krebsregister. 2009 [Zugriff: 16.02.2012]. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157870/data/krebsdokumentation-2005-2006-teil1.pdf>.
26. Rassing M, Emrich K, Registerstelle, Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz – Überlebenszeiten von Darm-, Brust- und Prostatakrebs. *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz* 2012; 2 [Zugriff: 16.02.2012]. URL: http://www.aerzteblatt-rheinlandpfalz.de/pdf/rlp1202_022.pdf.
27. Luttmann S, Eberle A, Brünings-Kuppe C, Lehmann C, Reineke B. Krebserkrankungen im Land Bremen 2006-2007. Schwerpunktthema: Lungenkrebs und Pleuramesotheliome. 8. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2010. [Zugriff: 16.02.2012]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/data/jahresberichtbkr2010.pdf>.
28. Kraywinkel K, Batzler WU, Bertram H, Hense HW. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Schwerpunktbericht 2. Brustkrebs. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2004. Münster, 2007. [Zugriff: 16.02.2012]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/ekr_nrw_Brustkrebs_web.pdf
29. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K, Wolf U. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Berlin, 2010. [Zugriff: 16.02.2012]. URL: http://www.rki.de/cln_234/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf

30. IQWiG. Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Version 2.0 vom 16.03.2009 [Zugriff: 16.02.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/09-03-18_Entwurf_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_2_0.pdf
31. Referenz zu Lauertaxe
32. Eisai, Begleitschreiben zur Einreichung des Nutzendossiers im Oktober 2011
33. Referenz zu Berechnungen
34. Bernardo G, Palumbo R, Bernardo A, Poggi A, Teragni C et al., Factors Affecting Survival In Patients Given Multiple Lines Of Chemotherapy (CT) For Metastatic Breast Cancer (MBC): What Do We Gain Beyond The Third Line? Abstract ESMO 2010.
35. Jassem J, Carrol C, Ward S, Simpson E, Hind D, The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review, *European Journal of Cancer*. 2009. 45: 2749–2758.
36. Oostendorp L, Stalmeier P, Rogier A, Donders T, van der Graaf W, Ottevanger P, Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review, *Lancet Oncol* 2011; 12: 1053–61.
37. IMS Oncology Analyzer ETS MAT Q3 2011: Germany Advanced (Stage IIIb-IV) Breast Cancer Market Share of Monotherapy regimens only - 3rd+ lines. Data on file.
38. Nationaler Krebsplan, Handlungsfeld 2: Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung [Zugriff 20.02.2012]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_6_Evidenzbasierte_Leitlinien_fuer_die_Krebsbehandlung.pdf
39. Screenshots der Literaturrecherche

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin, Nr. 116, A11-26, Version 1.0, 30.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ist der Therapieansatz palliativ und verfolgt folgende Ziele: Erhalt oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verlängerung des Überlebens. Entscheidend für die individuelle Therapieauswahl sind Erkrankungsfaktoren (krankheitsfreies Intervall, vorausgegangene Therapien und Ansprechen auf diese Therapien, Hormonrezeptor- und HER2-Status, Krankheitsausdehnung und Dringlichkeit rascher Therapiewirkung) sowie Patientenfaktoren (Alter, Menopausenstatus, Allgemeinzustand, Komorbidität, sozioökonomische und psychologische Faktoren und Patientenwunsch) (1). Eine systemische Chemotherapie kommt zum Einsatz, wenn eine endokrine Behandlung nicht oder nicht mehr wirksam ist (1). Bei Notwendigkeit, die Tumorerkrankung rasch zu kontrollieren, ist eine Kombinationstherapie zu erwägen. Für die Mehrzahl der Patientinnen wird jedoch der sequentielle Einsatz von einzelnen Zytostatika (Monotherapie) bzw. antihormonell wirksamen Arzneimitteln bevorzugt (1;2). Die NCCN-Guidelines empfehlen für den Einsatz bei Monotherapien Anthrazykline, Taxane, Capecitabin, Gemcitabin sowie die Tubulininhibitoren Vinorelbin und Eribulin; als weitere Wirkstoffe werden Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cisplatin, Etoposid, Vinblastin und 5-Fluorouracil (5-FU) als Dauerinfusion genannt (3). Die NICE-Guideline empfiehlt den Einsatz von Anthrazyklinen, ansonsten Docetaxel bei Anthrazyklin-Vorbehandlung oder Kontraindikation gegen Anthrazykline. Als Zweit- bzw. Drittlinientherapie werden Vinorelbin oder</p>	

	<p>Capecitabin empfohlen (2). Es gibt jedoch nur wenige Daten aus vergleichenden klinischen Studien zur Bewertung des Nutzens einer Chemotherapie in Dritt-, Viertlinientherapien etc. Jenseits einer Drittlinientherapie konnte bislang kein patientenrelevanter Nutzen für Zytostatika oder antihormonell wirksame Arzneimittel belegt werden (4;5).</p>	
--	--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, 2.7.2.1, Seiten 25, 26	Arzneimittel- kommission der deutschen Ärzeschaft (AkdÄ)	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nachvollziehbar: Nach Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen ist eine Monotherapie mit Capecitabin/ [5-FU] oder Vinorelbin eine sinnvolle Option. In Einzelfällen kann auch eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen (ggf. liposomales und pegyliertes Doxorubicin) angemessen sein.</p> <p>Methodisch ist die Vorgehensweise allerdings problematisch: Einen Vergleichsarm mit unterschiedlichen Therapien einerseits zu akzeptieren, andererseits diese unterschiedlichen Vergleichsarme als Basis einer nicht geplanten und daher in der Fallzahlschätzung nicht berücksichtigten Subgruppenanalyse zu benutzen, ist eine Maßnahme, die die Power der Studie vermindert und ein negatives Ergebnis impliziert. Hinzu kommt, dass diese Subgruppen nicht streng definiert sind, wie z. B. „Patienten, die für Anthrazyklin oder Taxan</p>	<p>Methodik der Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zu den Themen „ Abgrenzung der Patientinnenpopulationen“ und „zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die Stellungnahme der Firma Eisai zu spezifischen Aspekten in diesem</p>

		geeignet sind“.	Dokument verwiesen
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seiten 14–19		<p><u>Berücksichtigte Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben (OS)</u> <p>Der in der Zulassungsstudie geprüfte Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die um 2,5 Monate längere OS ist statistisch signifikant und für den Patienten relevant.</p> <p>Der daraus abgeleitete Zusatznutzen nur für „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ ist nur anhand der zurzeit verwendeten Operationalisierung des Zusatznutzens korrekt. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die negativen Effekte, zu denen keine Daten zu den Teilpopulationen vorlagen, nicht einbezogen wurden. Vergleichende Daten zu unerwünschten Wirkungen des Schweregrads 4 (nach CTCAE,</p>	<p>Endpunkte</p> <p>Im Endpunkt „Gesamtüberleben“ sieht der G-BA einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Patientinnenpopulation a). Eine Aufschlüsselung der Schadensaspekte für diese Patientinnenpopulation wurde allerdings vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt, daher zieht der G-BA zur Beurteilung die zur Verfügung stehenden Auswertungen der Gesamtpopulation (Eribulin- und TPC-Arm) heran. Hier sind ausgeprägte Schadensaspekte von Eribulin zu beachten. Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vor. Der G-BA hält</p>

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seite 18</p> <p>IQWiG Dossier</p>		<p>Common Terminology Criteria for Adverse Events) liegen vor, wie zum Beispiel zu Neutropenien, die bezogen auf die Gesamtpopulation bei 24 % der Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und bei 7 % in der Kontrollgruppe auftraten. Obwohl diese Daten zu den Teilpopulationen fehlen, reicht die Bewertung „Zusammenfassend lässt sich ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen.“ nicht aus. Dieses methodische Vorgehen kann zu einer fehlerhaften Bewertung des Schadenspotenzials und damit der Nutzen-Schadensbewertung sowie letztlich der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens eines neu zugelassenen Wirkstoffs führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lebensqualität</u> <p>Die EMBRACE-Studie hat die Lebensqualität der eingeschlossenen Patientinnen nicht untersucht. Angesichts der palliativen Zielsetzung der medikamentösen Therapie, den intensiven Vorbehandlungen und der Bedeutung der Lebensqualität bei malignen Erkrankungen mit sehr begrenzter Lebenserwartung ist dies nicht nachvollziehbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen</u> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie</p>	<p>daher in der Gesamtschau eine Einstufung des Zusatznutzens als gering für gerechtfertigt. Zu den Schadensaspekten wird auf die weitergehenden Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Verträglichkeit und Schadensrisiko“ und „Schadensaspekte“ (siehe nachfolgende Ausführungen) verwiesen. Zur abschließenden Bewertung des Zusatznutzens wird auf die Ausführungen unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ in der Stellungnahme der Firma EISAI verwiesen.</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Zum Thema Lebensqualität siehe obige Ausführungen zu „Endpunkten“</p>
---	--	--	--

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, 2.5., Seiten 20–23</p> <p>IQWiG</p>			<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population a) kann aufgrund der nicht vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden. Zudem sind die Patientinnen in beiden Armen der Studienpopulation durchschnittlich jünger als in der Gesamtbevölkerung und in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand. 92 % der Patientinnen haben ein ECOG von 0-1 (Klassifikation des Allgemeinzustandes nach der Eastern Cooperative Oncology Group), das heißt eine normale, uneingeschränkte bis mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss schließt sich weiten Teilen inhaltlich den Ausführungen der AKdÄ an und befristet aufgrund der nachfolgend aufgeführten Gründe seinen Beschluss zur Nutzenbewertung von Eribulin auf zwei Jahre.</p> <p style="text-align: center;">Befristung</p> <p>Das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial erweist sich als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder</p>
---	--	--	---

<p>Dossier Nutzen- bewertung, Seite 17</p>			<p>metastasiertem Brustkrebs einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für Eribulin signifikant größer war. Toxizitätsdaten und das Nebenwirkungsrisiko für die Subpopulationen zu a) und b) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine weitere Studie (EMBRACE 2) für Eribulin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und zur Lebensqualität für die relevanten Patientinnengruppen klären könnte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung differenziert nach den Subpopulationen zu a) und b) ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für</p>
--	--	--	--

<p>Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A: Seite 80</p>		<p><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte durch das IQWiG kann gefolgt werden (7).</p> <p>Das breite Spektrum unerwünschter Wirkungen von Eribulin wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie, • Anämie, • Thrombozytopenie, • Asthenie und Ermüdung und • periphere Neuropathie <p>stellen ein erhebliches Schadenspotenzial dar. Auch wenn Daten zu den negativen Effekten in den Teilpopulationen nicht vorliegen, sollte Eribulin mit „nicht belegter Zusatznutzen“ eingestuft werden. Ein Zusatznutzen kann auch nicht über eine Aussage zur Lebensqualität belegt werden, da entsprechende Untersuchungsergebnisse fehlen.</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p>	<p>den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Nebenwirkungsprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Unter Berücksichtigung, dass eine neue Studie vom pharmazeutischen Unternehmer bereits initiiert ist, wird hierfür eine Frist von 2 Jahren als ausreichend angesehen.</p> <p>Zusatznutzen auf Endpunktebene Zu diesem Thema wird auf die obigen Ausführungen in dieser Stellungnahme verwiesen.</p>
--	--	---	---

		<p>Die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich des OS nur für den a priori festgelegten Auswertungszeitpunkt nach 411 Todesfällen ist belastbar. Der Zeitpunkt ist adäquat. Der post hoc ergänzte späte Auswertungszeitpunkt nach 75 % Todesfällen ist methodisch nachrangig und sachlich nicht plausibel, da sich die Überlebenskurven in einem Patientenkollektiv mit palliativer Zielsetzung im späten Verlauf zwangsläufig annähern. Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds des OS zu diesem willkürlich festgesetzten Zeitpunkt lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Eribulin zu.</p> <p>Die Bewertung des Nutzens anhand einer nicht a priori geplanten Subgruppenanalyse entspricht nicht den methodologischen Anforderungen. Auch eine positive Bewertung in einer nachträglich durchgeführten Subgruppenanalyse wäre nicht akzeptabel, um einen Nutzen zu begründen. Dies wird auch durch die Tatsache einer schon prospektiv geplanten Gruppenbildung nicht ausreichend legitimiert.</p> <p>Den Zusatznutzen nach Vorhandensein oder Fehlen einer Option zur Reexposition mit Taxanen oder Anthrazyklinen getrennt zu bewerten, ist problematisch. Aus den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, dass eine Zuteilung zur Capecitabin- oder Vinorelbiningruppe die Möglichkeit einer Taxan- oder Anthrazyklintherapie ausschließt.</p> <p>Auch ist es problematisch, Patientinnen, die Anthrazykline oder Taxane als Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) bekommen haben oder bekommen hätten</p>	<p>Berücksichtigung beider Auswertungszeitpunkte für die Nutzenbewertung und Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Das IQWiG hat in seinem Nutzenbewertungsbericht mittels eigener Berechnungen anhand der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorhandenen Daten eine zusammenfassende Auswertung über die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben ist dabei für beide Auswertungszeitpunkte nicht signifikant. Allerdings weisen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Die Ursache der Heterogenität kann mit der Möglichkeit, eine erneute Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen zu erhalten, erklärt werden. Die Unterteilung dieser Patientinnenpopulation in die Subpopulationen a) und b) zeigt im Nutzenbewertungsbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die</p>
--	--	--	---

		<p>(Eribulin-Gruppe), als diejenigen zu definieren, die zur Gruppe "Retherapie mit Taxan/Anthrazyklin geeignet" gehören. Die Kriterien, nach denen die behandelnden Ärzte die Therapieentscheidung gefällt haben, sind nicht klar und einheitlich definiert.</p> <p>Diese nicht geplante Post-hoc-Subgruppenanalyse lässt somit nur eine Hypothesenbildung zu.</p> <p>Eine Auswertung der Studie nach dem Ausmaß der Vorbehandlung fehlt. Die Anzahl der Vortherapien differiert aber erheblich zwischen 1 und ≥ 6, wobei jeweils über 20(-30) % 3, 4 oder 5 Vortherapien hatten (vgl. Table 1, Cortes et al. 2011 (8)); ein erheblicher Teil der Patientinnen war somit mehrfach vorbehandelt. Möglicherweise ließen sich daraus Subgruppen ableiten, die es ermöglicht hätten, den Zusatznutzen von Eribulin eindeutiger festzulegen (Subgruppenanalyse nur zwischen ≤ 3 vs. > 3 Vortherapien).</p>	<p>Subpopulation a), für den 1. Auswertungszeitpunkt, für den 2. Auswertungszeitpunkt war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, aber in gleicher Effektrichtung zu beobachten. Der G-BA wertet dies zusammengenommen als therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Für die Patientinnen der Population b) konnte zu keinem der beiden Auswertungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben im Eribulinarm gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden. Zu dieser Thematik wird ergänzend auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ in der Stellungnahme der Firma EISAI verwiesen. Der zweite Auswertungszeitpunkt konnte bei beiden Patientinnenpopulationen a) und b) mit berücksichtigt werden, da die Zensurierung der Patientinnen zu einem sehr späten Zeitpunkt erfolgte und deshalb mehr Patientinnen zu</p>
--	--	---	---

			<p>diesem Auswertungszeitpunkt in der Studie beobachtet wurden (Follow up). Der zweite Auswertungszeitpunkt bildet somit den gesamten Studienverlauf ab.</p>
<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seiten 30–32</p>		<p><u>Studiendesign und Population</u></p> <p>Die EMBRACE-Studie war als Zulassungsstudie ausschließlich zum Nachweis der Wirksamkeit von Eribulin in der jetzt zugelassenen Indikation konzipiert. Es sind aber dringend weitergehende Studien erforderlich, die mit <u>ausreichender Fallzahl</u> die Wirksamkeit von Eribulin im Vergleich z. B. zu Capecitabin, Vinorelbin oder 5-FU evaluieren. Wichtig wäre auch die Evaluation einer Gruppe von Patientinnen, die mit Anthrazyklinen, Taxanen und Capecitabin vorbehandelt sind. Es wäre wünschenswert gewesen, in der Studie die therapieinduzierten Nebenwirkungen von Eribulin und der Vergleichstherapien zu erfassen. Durch den TWIST-Score (time without symptoms and therapy induced toxicity (9)) z. B. könnten sie quantitativ erfasst und vergleichbar dargestellt werden. Dieses Vorgehen würde eine valide Nutzen-Schadensbewertung auf einem höheren Niveau ermöglichen. Zudem fehlt eine Auswertung des OS, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der unerwünschten Wirkungen in Untergruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung. Hierzu ist auch auf die deutlichen Unterschiede im OS in der Untergruppe der Taxan-refraktären versus der nicht Taxan-refraktären Patientinnen (Hazard Ratio [HR] 0,73; 95 % Konfidenzintervall</p>	<p>Studiendesign und Population</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss befristet aus den unter dem Thema „Befristung“ dargelegten Gründen seinen Beschluss zur Nutzenbewertung und schließt sich den Ausführungen der AKDAE insoweit an, dass die Aussagekraft hinsichtlich der Nutzen-Schadensbewertung zu Eribulin mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet ist.</p>

		[CI] 0,56–0,96) (6) hinzuweisen. Des Weiteren fehlen Daten zur Untersuchung der Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus (Östrogen-/Progesteron-Rezeptoren, HER2-Status) (10).	
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung Seite 38 Abs. 5, Seite 39 Abs. 1		<p><u>Prävalenz und Inzidenz</u></p> <p>Die Schätzung der Zahl betroffener Patientinnen anhand der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein ist methodisch problematisch, da dieses Daten aus dem Initialstadium der Erkrankung enthält (Erstdiagnose): Die Patientinnen erfüllen aber bei der Erstdiagnose im überwiegenden Fall nicht die Kriterien der in der Studie untersuchten Gruppe, sondern erst im Fortschreiten ihrer Erkrankung.</p>	<p>Zielpopulation / Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientinnengruppen</p> <p>Zu dieser Thematik wird auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Stellungnahme der Firma EISAI unter dem Thema „Zielpopulation“ in diesem Dokument verwiesen</p>
		<p><u>Fazit</u></p> <p>Hinsichtlich der Nutzenbewertung von Eribulin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Auf Basis der methodischen Festlegungen ist dieser Bewertung zuzustimmen.</p>	<p>Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt hinsichtlich seiner Feststellungen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht dem Nutzenbewertungsbericht zu Eribulin. Ausgehend von den im Nutzenbewertungsbericht dargestellten zwei Patientinnenpopulationen sieht der Gemeinsame Bundesausschuss für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin</p>

			<p>oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin (Patientinnenpopulation a)) Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist (Patientinnenpopulation b))</p>
--	--	--	---

Literaturverzeichnis

1. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A et al.: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi25-vi30.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 81 developed by the National Collaborating Centre for Cancer. London, Februar 2009.
3. Carlson R, Allred D, Anderson B et al.: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2012): <http://www.nccn.com>. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Fort Washington, 20. Januar 2012.
4. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C et al.: Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? *Ann Oncol* 2002; 13: 197-207.
5. Lin NU, Burstein HJ: EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. *Lancet* 2011; 377: 878-880.
6. EMA: Halaven (eribulin): European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf. EMA/514195/2011. Stand: 11. April 2011.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Auftrag: A10-05, Version: 1.1; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Stand: 21. November 2011.
8. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D 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: 914-923.
9. Sherrill B, Dileo A, Amonkar M et al.: A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis comparing lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone for first time line metastatic breast cancer (MBC) in HER2 + patients. *Cancer Res* 2009; 69 (2 Suppl): Abstract nr 4090.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment, HTA-Zentrum Bremen: Horizon Scanning in Oncology. Eribulin (Halaven[®]) as third- or late-line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer: http://eprints.hta.lbg.ac.at/927/1/DSD_HSO_Nr.18.pdf. DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 018. Wien; Stand: Juni 2011.

5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH

Datum	20.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin (Halaven®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstr. 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p>	<p>Hintergrund</p> <p>IQWiG-Bericht Nr. 116 bewertet Eribulin (Halaven[®]), das in Deutschland „für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [indiziert ist], 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.“ (Fachinformation Halaven[®], (1)). Die Vortherapie wird in Kapitel 5.1 der Fachinformation gemäß der Zulassungsstudie EMBRACE näher beschrieben.</p>	
	<p>Kapitel 2.2 – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Bildung Subgruppen/ Teilpopulation</p> <p>Die von der Geschäftsstelle des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (hier im Wortlaut verwendet gemäß den Angaben aus dem Dossier Eribulin Modul 3.1.2, (2))</p> <p><i>patientenindividuell bestimmte Chemotherapien unter Verwendung der Wirkstoffe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin</i> • <i>falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie</i> <p>spiegelt im Indikationsgebiet des vorbehandelten, fortgeschrittenen Mammakarzinoms die Versorgungsrealität und damit die Schwierigkeit wider, bei fortgeschrittenen,</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie und Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt. Voraussetzung ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Geltungsbereich des § 35 SGB V das Anwendungsgebiet von Eribulin umfasst und dafür zugelassen ist (siehe 5. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 6, Abs. 3, Nr.1). Zur Thematik „Abgrenzung der Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie“ wird zudem auf die</p>

	<p>vorbehandelten onkologischen Erkrankungen einen Therapiestandard zu definieren und gemäß der Verfahrensordnung zu operationalisieren.</p> <p>Eine Beschränkung auf die genannten Wirkstoffe sowie die Bildung von zwei Teilpopulationen (die jeweils ein Teilmodul 3 und 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß §35 SGB V erfordern würden), wie sie das IQWiG fordert, ist aus der Bristol-Myers Squibb (B-MS) einsehbaren Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht abzuleiten.</p> <p>Vergleichsarm der eingeschlossenen, international und multizentrisch durchgeführten Studie EMBRACE war in Abstimmung mit der Zulassungsbehörde <i>Treatment of Physician's Choice</i> (TPC). Der Vergleichsarm kann damit auch in Deutschland nicht, zumindest nicht im Indikationsgebiet zugelassene Substanzen umfassen.</p> <p>Das IQWiG interpretiert die Definition des G-BA strikt und schließt 31% der Patientinnen (Patientinnen, für die der Arzt Gemcitabin, Hormontherapien oder als „andere Chemotherapien“ bezeichnete TPC festgelegt hat) aus der Bewertung des Zusatznutzens aus. Bristol-Myers Squibb sieht diese Einschränkung der Studienpopulation und (gemäß der B-MS einsehbaren Information) sogar Abweichung von der Definition des G-BA kritisch.</p> <p>Es ist nach Meinung von B-MS zudem äußerst kritisch zu bewerten, dass das IQWiG die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie als zwei Teilpopulationen interpretiert und ausschließlich ihm zugängliche Ergebnisse dieser Teilpopulationen in der Bewertung berücksichtigt: Die Schwierigkeit, Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu interpretieren, diskutiert insbesondere auch das IQWiG in seinem Methodenpapier 4.0 (s.u., (3)). Bristol-Myers Squibb vermisst in den anschließenden Empfehlungen der Dossierbewertung Nr. 116 die Berücksichtigung dieses Sachverhalts.</p>	<p>vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur spezifischen Stellungnahme der Firma EISAI unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ in diesem Dokument verwiesen.</p>
--	---	--

Auszug aus dem Methodenpapier 4.0 (S. 121ff):
„Subgruppenanalysen werden in der methodischen Literatur sehr kritisch diskutiert (...). Die Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Studienebene wird im Wesentlichen durch drei Aspekte erschwert:

- *Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten a priori geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.*
- *Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.*
- *Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde. [...]*“

Literaturverzeichnis

Eisai 2011. Fachinformation Halaven® HALAVEN® 0,44 mg/ml Injektionslösung.

Eisai 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V – Eribulin (Halaven®). Modul 3.

IQWiG 2011. Allgemeine Methoden – Version 4.0 vom 23.09.2011.

5.4 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	17. 02. 2012
Stellungnahme zu	Eribulin/Halaven®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Effektmaße in Überlebenszeitanalysen (Time-to-Event-Analysen)</p> <p>Für die Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, beurteilt das IQWiG den Zusatznutzen bezüglich des Gesamtüberlebens auf der Grundlage institutseigener Berechnungen (Tab 10, sowie S. 56-57) als <i>"nicht quantifizierbar"</i>.</p> <p>In der Pressemitteilung heißt es dazu (Unterstreichung durch uns): <i>"Anders ist das Bild bei den Patientinnen, für die Taxane oder Anthrazykline nicht mehr infrage kommen: Hier zeigte sich ein Überlebensvorteil, zumindest bei einem ersten Auswertungszeitpunkt. Bei einem zweiten, späteren Auswertungszeitpunkt gab es dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Behandlungsgruppen. Um wie viele Wochen oder Monate Patientinnen mit Eribulin länger lebten, lässt sich nicht genau berechnen. Der Unterschied betrug in der Studie aber nicht mehr als wenige Monate."</i></p> <p>Unserer Einschätzung nach hätte mit den Daten, die die Basis dieser Berechnungen waren, durchaus eine Quantifizierung des Zusatznutzens für beide Auswertungszeitpunkte vorgenommen werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der zugehörige relative Effekt ist mittels der Hazard Ratios (und den jeweils zugehörigen Konfidenzintervallen) bereits quantifiziert (Tab 10, sowie S. 56-57). • Auf dieser Grundlage konnte unserem Erachten nach auch ein absoluter Effekt, z.B. 	<p>Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses zu Eribulin; Hazard Ratio; log-rank Test</p> <p>Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses sind die Hazard Ratios (Hazard Ratio aus Cox-Modell, adjustiert für HER2/neu-Status, Vorbehandlung mit Capecitabin und geografische Region) und die absolute Risikodifferenz in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben in Tagen. Die p-Werte wurden auf Grundlage des stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet. Der Log-Rank Test ist ein standardisiertes Verfahren um Mortalitätsunterschiede zwischen Patientengruppen statistisch zu überprüfen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die die Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden</p>

	<p>in Form eines Unterschiedes in den Medianen berechnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch für den Fall, dass die Proportional Hazard Annahme bei dem zugrunde liegenden Datensatz verletzt ist, hätte es Alternativen zum Hazard Ratio und zum Median gegeben, z. B. nach Royston P et al., 2011. <p>Wir bitten daher um Klärung, welche relativen bzw. absoluten Behandlungseffektmaße im Falle von Time-to-Event-Analysen unter welchen Voraussetzungen und in welcher Reihung die Grundlage insbesondere einer frühen Onkologika-Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratios ? • Unterschiede im medianen Überleben ? • Unterschiede im mittleren Überleben, z. B. nach Royston et al., 2011 ? <p>Welchen Stellenwert hat in diesem Zusammenhang der log-rank Test?</p>	<p>können auf Grundlage des oben dargestellten Effektparameters (mediane Gesamtüberlebenszeit) gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin festgestellt. Für Patientinnen, die dagegen mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, hat der Gemeinsame Bundesausschuss einen geringeren Nutzen für Eribulin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>
--	---	--

Literaturverzeichnis

Royston P und Parmar M. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med* 2011;30:2409-2421 doi: 10.1002/sim.4274.

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH

Datum	21.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin/Halaven®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung von Eribulin durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da BI in derselben Indikation die Zulassung eines Wirkstoffs anstrebt, ist unser Unternehmen mittelbar von der Nutzenbewertung von Eribulin (Halaven®) betroffen und somit zur Stellungnahme berechtigt.</p>	
<p>Aufteilung der EMBRACE-Studie in Subgruppen bzw. Interpretation der Ergebnisse</p> <p>Die EMBRACE-Studie zeigte für die gesamte Studienpopulation einen signifikanten Überlebensvorteil von Eribulin verglichen mit Treatment of Physician's Choice (TPC), wobei die Hazard Ratio (HR) an beiden Analysezeitpunkten 0,81 betrug und die Differenz der medianen Überlebenszeit zwischen 75 und 82 Tagen lag. In den Untergruppen der mit Capecitabin oder Vinorelbin zu behandelnden/behandelten Patienten betrug die gepoolte HR zu beiden Zeitpunkten sogar 0,65 bzw. 0,71 (Berechnungen des IQWiG, siehe Anhang A), und die Differenz der medianen Überlebenszeit betrug am zweiten Auswertungszeitpunkt 129 bzw. 142 Tage, was mehr als 4 Monaten entspricht. Durch die kleinere Fallzahl in diesen Subgruppen waren die Ergebnisse jedoch nicht mehr signifikant und die Konfidenzintervalle der Schätzer für die HRs breit. Dies ist naheliegend, da die Fallzahl klinischer Studien nicht dafür ausgelegt ist, auch in Subgruppen signifikante Ergebnisse zu zeigen. Aufgrund der fehlenden Signifikanz kommt das IQWiG zum Schluss, dass nur ein Anhaltspunkt für einen</p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zur Thematik „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gezeigt wurde und der Zusatznutzen höchstens beträchtlich sei.</p> <p>Diese Einstufung ist kritisch zu hinterfragen. Einerseits lässt sich die fehlende Signifikanz (bzw. die Größe der oberen Konfidenzintervallgrenze) auf die geringere Fallzahl zurückführen; andererseits ist der Kommentar, dass der Zusatznutzen höchstens beträchtlich sei (S. 5 der Dossierbewertung), irreführend. Es ist ein erheblicher Zusatznutzen zu erwarten, wenn man die HRs von 0,65 bzw. 0,71 und die mediane Überlebenszeitverlängerung von mehr als 4 Monaten betrachtet. Die Beurteilung des IQWiG beruht alleine auf der oberen Konfidenzintervallgrenze der HR und lässt die beobachteten Werte für die HR und die absolute Überlebenszeitverlängerung außer Acht.</p> <p>Eine Bewertung anhand der oberen Konfidenzintervallgrenzen der HR ist unangemessen, wie bereits in verschiedenen Stellungnahmen zu anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung angemerkt wurde (U.a. vfa Stellungnahme zu Ticagrelor [1]). Für die Quantifizierung des Zusatznutzens muss der beobachtete Effekt (Punktschätzer) in die Beurteilung einfließen und nicht die obere Konfidenzintervallgrenze der HR, da die Fallzahl und die Datenlage begrenzt sind.</p> <p>Mit dem Vorgehen, die insbesondere in der Onkologie schon kleine Studienpopulation in noch kleinere Gruppen aufzuteilen und nur die obere Konfidenzintervallgrenze des Effektsschätzers zu betrachten, lässt sich so leicht der Zusatznutzen in Frage stellen, da die Konfidenzintervalle durch die kleine Fallzahl breit werden. Speziell bei einer letalen Krankheit wie dem metastasierten Mammakarzinom ist das Vorgehen, eine obere Konfidenzintervallgrenze der HR kleiner als 0,85 zu verlangen, insgesamt fragwürdig. Dies würde bedeuten, dass bei bereits nachgewiesener Überlegenheit beispielsweise ein Cross-over der Patienten vom Kontrollarm in den aktiven Arm verboten werden</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zur Thematik „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie / Aussagekraft der Nachweise“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.</p> <p>Methodik zur Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Eribulin Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>müsste, weitere Studien durchgeführt und Patienten der schlechteren Therapie ausgesetzt werden müssten, um die Aussagesicherheit über den Zusatznutzen zu erhöhen.</p>	
<p>Analyse unerwünschter Ereignisse</p> <p>Das IQWiG erkennt in den gepoolten Daten der unerwünschten Ereignisse (UEs) in der Gesamtpopulation einen möglichen größeren Schaden durch Eribulin. Die Beurteilung des IQWiG stützt sich dabei auf UEs mit CTCAE Grad 3 und 4, deren absolute Häufigkeit für Eribulin höher war als für TPC. Allerdings wurden weder SUEs noch UEs, die zu einem Abbruch führten, häufiger für Eribulin beobachtet. Tödliche UEs (CTCAE Grad 5) wurden sogar signifikant seltener für Eribulin beobachtet, was jedoch vom IQWiG nicht diskutiert wird.</p> <p>Das IQWiG bezieht sich in seiner Bewertung alleine auf absolute Häufigkeiten der UEs mit CTCAE Grad 3 und 4, aber eine Analyse, welche diese UEs auf die Behandlungsdauer adjustiert betrachtet, fließt nicht mit in die Beurteilung ein. Mit einer solchen Analyse, die vom pU in Modul 4 präsentiert wurde, ist jedoch die Rate der UEs mit CTCAE Grad 3 und 4 für Eribulin sogar niedriger. Durch die vorliegende Bewertung der UEs durch das IQWiG könnten besonders effektive Medikamente in der Onkologie benachteiligt werden, da in den meisten Fällen die Behandlung bis zum Progress erfolgt und eine Therapie, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhält, zu einer längeren Behandlungsdauer führt, wie bei Eribulin geschehen, wodurch potentiell mehr UEs beobachtet werden können.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass Daten für unerwünschte Ereignisse nur für die Gesamtpopulation vorhanden sind und die entsprechenden Daten für die Subgruppen fehlen. Implizit benutzt es die Daten der Gesamtpopulation jedoch, um Eribulin den Zusatznutzen in der</p>	<p>Toxizität und Nebenwirkungen</p> <p>Zur Thematik „Toxizität und Nebenwirkungen“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik und unter „Verträglichkeit und Schadensrisiko,“ in diesem Dokument verwiesen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subgruppe der Patientinnen, die mit Taxanen und Anthrazyklinen nicht mehr behandelt werden können, abzusprechen. Das IQWiG begründet sein Vorgehen damit, dass eine Auswertung der Schadensereignisse getrennt nach Subgruppen nicht vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegt wurde und nicht ausgeschlossen ist, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass solche Daten auf Anfrage durch das pharmazeutische Unternehmen rasch hätten vorgelegt werden können.</p>	
<p>Regelhafte Anforderung von 2 Studien Auf S. 35 führt das IQWiG aus, dass „für die Ableitung eines Zusatznutzens die Anforderung besteht, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Für die vorliegende Bewertung (von Eribulin) liegt lediglich 1 Studie vor“. In der klinischen onkologischen Forschung ist es - im Unterschied zu nicht-onkologischen Indikationen - nicht adäquat, parallel (oder generell) 2 pivotale, prospektive, randomisierte, (sofern möglich) doppelblinde, identische Phase-III-Studien durchzuführen. Mit der in Phase I-Studien festgelegten maximal tolerierten Dosis (MTD) bzw. optimalen biologischen Dosis (OBD) wird in Phase-II-Studien die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der experimentellen Substanz/des experimentellen Regimes ermittelt. Primärer Endpunkt bei Phase-II-Studien mit <i>zytotoxischen</i> Substanzen (mit ggf. historischem Vergleich) ist die objektive Ansprechrate (objective response rate – ORR), bestimmt gemäß „Response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST-Kriterien); bei vorwiegend <i>zytostatisch</i> wirkenden, molekularzielgerichteten Substanzen sind in der Regel zeitabhängige Parameter, wie z.B. das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) oder das PFS zu einem festgelegten Zeitpunkt (z.B. Anzahl/Prozentsatz Patienten ohne Krankheitsprogression zu einem prädefinierten Zeitpunkt X)</p>	<p>Aussagekraft der Nachweise Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Patientinnenpopulation a) feststellen lässt. Hierzu wird auch auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie / Aussagekraft der Nachweise“ in der Stellungnahme der Firma EISA verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>primäre Studienendpunkte. Sofern die experimentelle Substanz im Rahmen von Phase-II-Studien den vorgegebenen Wirksamkeitsnachweis bei tolerablem Toxizitätsprofil erbracht hat, wird diese experimentelle Substanz/ Kombination im Rahmen einer regelhaft singulären, pivotalen, randomisierten, prospektiven, nach Möglichkeit doppelblinden Phase-III-Studie gegen den zum jeweiligen Zeitpunkt gängigen medizinischen Standard getestet. Primärer Endpunkt bei derartigen pivotalen Phase-III-Studien in der Onkologie ist heutzutage in der überwiegenden Mehrzahl der Phase-III-Studien eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS ohne negative Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Standardtherapie.</p> <p>Grund für die Durchführung nur einer pivotalen, randomisierten Phase-III-Studie in der Onkologie (und nicht zweier identischer), ist die Tatsache, dass man aus ethischen Überlegungen und Beweggründen vermeiden möchte, Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen wie in der Onkologie bei negativem Ausgang der klinischen Phase-III-Studie einer nicht wirksamen Therapie auszusetzen.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung/frühen Nutzenbewertung ist bei positivem Ausgang die Durchführung einer identischen Phase III Studie aus ethischen Gründen nicht möglich. Dies würde bedeuten, dass Patienten bei erwiesener Überlegenheit der neuen Substanz der weniger wirksamen Standardtherapie ausgesetzt werden.</p>	
<p>Berechnung Zielpopulation Auf Seite 38f. nimmt das IQWiG eine eigene Berechnung für die</p>	<p>Zielpopulation</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bestimmung der Zielpopulation vor. Hierbei ist das Vorgehen jedoch nicht immer ausreichend begründet. So bleibt bei der Herleitung offen, warum das Krebsregister Schleswig-Holstein herangezogen wird. Desweiteren ist nicht nachvollziehbar, worauf genau sich das Institut auf S. 39 bezieht mit der Aussage „berücksichtigt man den Anteil vortherapierter Patienten und Patientinnen, geht das Institut davon aus, dass etwa die Hälfte dieser Erkrankten in die Zielpopulation fällt.“ D.h. es wird nicht deutlich, warum das Institut hier von der Hälfte ausgeht.</p> <p>Gerade in Deutschland, mit teilweise eingeschränkter epidemiologischer Datenlage und keiner frei zugänglichen und allgemein akzeptierten epidemiologischen Datenbank, gibt es mehrere mögliche Herangehensweisen zur Identifikation der Zielpopulation. Diese resultieren unter Umständen in anderen Ergebnissen. Die Beurteilung darüber, welche die beste Möglichkeit darstellt und welche Zahl die qualitativ hochwertigere ist, erfordert neben Nachvollziehbarkeit auch eine offene Diskussion über den Zugang zu Leistungsdaten.</p>	<p>Zur Thematik „Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientinnengruppen und Beschreibung der Zielpopulation“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.</p>

Literaturverzeichnis

[1] vfa-Stellungnahme in: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Ticagrelor , 15. Dezember 2011, S.240-267

5.6 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin / Halaven
Stellungnahme von	Celgene GmbH

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7, 2. Absatz, Zeile 2 ff; Seite 17, Zeile 6 ff; Seite 18, Zeile 3 ff, Seite 20, Zeile 1 ff	<p>Kapitel 2.3.1 Eingeschlossene Studien und 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Auftrag A11-26)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Hersteller eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie herangezogen (EMBRACE). Diese weist die Wirksamkeit von Eribulin gegenüber Treatment of Physician´s Choice (TPC) nach.</p> <p>Treatment of Physician´s Choice umfasste jedoch nicht ausschließlich die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, da auch darüber hinausgehende, für diese Patientinnen medizinisch indizierte Therapien, möglich waren.</p> <p>In der Folge hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation aus der Eribulin- und der Vergleichsgruppe berücksichtigt, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe die - für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung - festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hat.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zudem wurden aus der Teilpopulation nochmals zwei Subgruppen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen 2. Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können <p>Diese Teilpopulation bzw. die daraus gebildeten Subgruppen waren im Studienprotokoll nicht prospektiv geplant, wurden demnach im Randomisierungsprozess nicht entsprechend berücksichtigt und waren weder bezüglich der positiven als auch der negativen Effekte darauf ausgelegt bzw. gepowert, einen statistisch signifikanten Unterschied von Eribulin gegenüber der Vergleichsgruppe nachzuweisen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten die wissenschaftlichen Empfehlungen der Zulassungsbehörden (European Medicines Agency, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, etc.) zur Bestimmung der Vergleichstherapien bzw. Vergleichsgruppen im Rahmen der Konzeption der Zulassungsstudie berücksichtigt werden.</p> <p>Die nachträgliche Unterteilung und Auswertung der Studienpopulation führt häufig zu nichtsignifikanten Ergebnissen, da sich die Konfidenzintervalle in den jeweiligen</p>	<p>Abgrenzung der Patientenpopulationen durch die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses und arzneimittelrechtliche Zulassung</p> <p>Der G-BA ist bei der Formulierung der für die vergleichende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevanten Fragestellung, insbesondere in Bezug auf welche Patientengruppen der Zusatznutzen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff nachzuweisen ist, nicht an die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels und der ihr</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppen verbreitern. Bei der Auswertung von nachträglich definierten Subgruppen sollten daher die Effekte herangezogen werden, die bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie beobachtet wurden und aufgrund der höheren statistischen Power immer noch zuverlässiger sind als jene der einzelnen Subgruppen. Andernfalls besteht die Gefahr, dass die Ergebnisse von nachträglich definierten Subgruppen überschätzt werden und nicht nur der Hypothesengenerierung dienen.</p>	<p>zugrundeliegenden Studien gebunden. Eine Bindungswirkung besteht nur insoweit, als die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist die fehlende Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Voraussetzung für die Begründung einer Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre, dass eine Kongruenz zwischen dem Bewertungsprogramm der Zulassungsbehörden und dem in § 35a Abs.1 SGB V normierten Bewertungsprogramm des G-BA besteht. Dies ist jedoch nicht der Fall. Zum Einen sind die maßgeblichen Bewertungskriterien der Zulassungsprüfung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Standardtherapie voraus. Zum Anderen fehlt in den Regelungen in § 6 AM-NutzenV, die das Nähere zu den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regeln, jeglicher Anhaltspunkt dafür, dass</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an den Komparator der Zulassungsstudie gebunden sei, Damit korrespondiert der Sinn und Zweck der vergleichenden Nutzenbewertung. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden haben.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Bindungswirkung der Zulassung sowie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen gesetzlichen Zweckrichtungen des AMG und des SGB V ist es gerechtfertigt und sachlich begründet, die Patientengruppen, in Bezug auf die der Zusatznutzen nachzuweisen ist, unter dem Gesichtspunkt der Relevanz für die Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung zu bestimmen.</p> <p>Die Abgrenzung der im Nutzenbewertungsbericht dargestellten Patientinnengruppen ergibt sich aus nachfolgend dargestellten Sachverhalt und ist sachgerecht:</p> <p>Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von Eribulin</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin bestimmt: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin - falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie <p>Da die zusammenfassende Analysen des IQWiGs für die Patientinnen, die die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben bzw. im Eribulinarm erhalten hätten zum Gesamtüberleben eine große Heterogenität aufwiesen und diese Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden konnte, dass Patientinnen eine erneute Behandlung mit einem Anthrazyklin oder Taxan erhielten und sich bei der separaten Analyse dieser Populationen Unterschiede für die Zusatznutzenbewertung ergaben, sieht der G-BA es als erforderlich an, eine Unterteilung in Patientinnengruppen vorzunehmen. Hierzu wird auf die Ausführungen unter „Abgrenzung von Patientinnenpopulationen, Heterogenität“ in der Stellungnahme der Firma EISAI in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22 und 23	<p>Kapitel 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Auftrag A11-26)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Kapitel 2.4, das die Ergebnisse zum Zusatznutzen beschreibt, bewertet das IQWiG folgende patientenrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt das IQWiG für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Vergleich von Eribulin mit Capecitabin / Vinorelbin), einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin fest.</p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben, so dass an dieser Stelle keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen wird.</p> <p>Für den Endpunkt Nebenwirkungen lagen keine spezifischen Ergebnisse für die Teilpopulation vor (siehe beschriebene Problematik in der Anmerkung der Celgene GmbH zum Kapitel 2.3.1 Eingeschlossene Studien und 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen). Daraus resultierend kommt das IQWiG zu dem</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schluss, dass ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p>Unter Heranziehung einer vom IQWiG eigens entwickelten Methode leitet das Institut eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf Basis einer Aggregation der drei oben genannten Endpunkte ab.</p> <p>Hinsichtlich der Ableitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, beim Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin festgestellt. Dieser wird jedoch, den - aus Sicht des IQWiGs - nicht auswertbaren Daten zum Schadenspotenzial gegenübergestellt, so dass das IQWiG in der Gesamtbetrachtung zu der Einschätzung gelangt, dass ein Zusatznutzen von Eribulin in dieser Patientengruppe nicht belegt ist.</p> <p>Für Patientinnen, die hingegen für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, wurde kein positiver Effekt attestiert, so dass in der Gesamtbetrachtung aufgrund der aus Sicht des IQWiGs nicht auswertbaren Daten zum Schadenspotenzial ein geringerer Nutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Aggregation des IQWiGs zu den einzelnen Endpunkten führt dazu, dass der positive Effekt von Eribulin in einer der beiden Subgruppen (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) durch einen möglichen, nicht belegten Schaden aufgehoben wird, mit dem Ergebnis, dass der grundsätzlich vorhandene Zusatznutzen aberkannt wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vom IQWiG entwickelte Methode ist nicht Bestandteil der aktuellen IQWiG Methoden 4.0 und wurde auch bislang nicht öffentlich zur Diskussion gestellt. Es wäre allerdings wünschenswert gewesen, prozedurale Aspekte bei der Entwicklung der Methoden zur Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Diese neu entwickelte Methode des IQWiGs wurde erstmalig in der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor angewendet. Seitdem hat weder eine öffentliche wissenschaftliche noch eine gesellschaftliche Diskussion hierzu stattgefunden. Diese Diskussion ist jedoch zwingend notwendig, da die in einem laufenden Verfahren neu eingeführte Kardinalisierung des Zusatznutzens spezifische Werturteile enthält, die mit weitreichenden Implikationen für Patientinnen und Patienten verbunden sein können.</p>	<p>Methodik zur Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zur Thematik „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gegenstand der IQWiG Nutzenbewertung sollte daher die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin nach Maßgabe der im 5. Kapitel, § 5 Abs.7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre qualitative therapeutische Relevanz sein. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Nutzenbewertung A 11-02 sollte in diesem Verfahren nicht abgestellt werden.	
Seite 41, Zeile 35-37	<p>Kapitel 3.2.3 Kosten der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Auftrag A11-26)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Kapitel 3.3.3 (Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie) der Anlage II.5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses heißt es:</p> <p>„Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben.“</p> <p>Hieraus geht hervor, dass im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum einen die Apothekenabgabepreise und</p>	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>darüber hinaus die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten angeführt werden sollen.</p> <p>Einige Arzneimittel werden von der Apotheke sowohl als Fertigarzneimittel als auch z.B. als parenterale Zubereitung abgegeben. Da dies Auswirkungen zum einen auf den tatsächlichen Apothekenabgabepreis aber vor allem auch auf die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten hat, sollte dem entsprechend Rechnung getragen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten sollten bei Arzneimitteln, die von der Apotheke sowohl als Fertigarzneimittel als auch z.B. als parenterale Zubereitung abgegeben werden, der Versorgungssituation entsprechend, unter Benennung der zugrunde gelegten Quellen, dargestellt und berücksichtigt werden.</p> <p>Die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten hängen maßgeblich von der Anzahl der verwendeten Packungen ab, die für eine Zubereitung benötigt werden. Dies bedeutet, dass die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten im Einzelfall geringer oder höher ausfallen können, abhängig davon, ob das Arzneimittel von der Apotheke als Zubereitung oder als Fertigarzneimittel abgegeben wird (unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte). Den tatsächlichen Apothekenabgabepreisen sollte daher an</p>	<p>Kosten der Therapie</p> <p>Die standardisierten Arzneimittelkosten werden auf der Grundlage der preisgünstigsten Arzneimittelpackung erhoben und sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 oder 3a SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V ausgewiesen. Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht herangezogen, da sie dynamisch verhandelt wird, ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und sich deshalb für eine standardisierte Kostenerhebung nicht eignet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Stelle Rechnung getragen werden.	

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21. Februar 2012
Stellungnahme zu	Eribulin/Halaven®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Veröffentlichung der Beiträge externer Sachverständiger sowie von Patientenorganisationen</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und eine Patientenvertreterin eingebunden. Die Fragen an diese externen Personen und deren Antworten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG, als auch die Antworten dieser externen Sachverständigen beinhalten ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann.</p> <p>Aus diesem Grund sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG veröffentlicht den Fragenkatalog und die Antworten des externen Sachverständigen und der Patientenvertreterin im Anhang der Nutzenbewertung.</p>	<p>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Operationalisierung des Zusatznutzens</p> <p>Die Operationalisierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag für das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen präsentiert, zeigt, dass diesbezüglich noch Regelungsbedarf besteht. Diese Operationalisierung des Zusatznutzens kann unseres Erachtens nicht vom IQWiG getroffen werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird. In der vom IQWiG angewandten Methodik erfolgt die Feststellung über das Ausmaß eines Zusatznutzens anhand der oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls der beobachteten Punkteschätzer (1).</p> <p>Zwar ist es im Fall von Eribulin generell nachvollziehbar, dass die Basis dieser Methodik auf einer Auswertung von Metaanalysen im Bereich der Onkologie beruht, jedoch ist zu hinterfragen, ob eine festgesetzte Wertetabelle den Zusatznutzen Indikations- und Linienübergreifend hinreichend abbilden kann. Besonders in Studien wie EMBRACE (2), die Krebspatienten in der 3., 4. und 5.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapielinie einschließen, welche bereits zahlreiche (teils lebensverlängernde) Vorbehandlungen erhalten haben und die sich größtenteils in ihrem letzten Lebensabschnitt befinden, scheint ein universal anwendbarer Bewertungsmaßstab (der gleichermaßen auch für die adjuvante oder neoadjuvante Krebstherapie herangezogen würde), nicht angemessen. Auch andere HTA-Agenturen wie das National Institute for Health and Clinical Excellence wenden – unter anderem bei der Lebenszeitverlängernden Behandlung von Krankheiten im Endstadium - modifizierte Bewertungsmaßstäbe an (3). Eine solche Flexibilität im Wertesystem zur Einstufung des Zusatznutzens eines Medikaments abhängig von der Schwere der Erkrankung und dem therapeutischen Bedarf sollte unseres Erachtens nach auch in der Operationalisierung des Zusatznutzens durch das IQWiG bzw. den G-BA berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV). Das Ausmaß eines Zusatznutzens kann dabei patientengerecht indikations- und linienspezifisch bestimmt werden. Eine feststehende Wertetabelle würde unabhängig vom betrachteten Krankheitsbild in starren Wertentscheidungen resultieren, die gleiche Anforderungen an alle Indikationen sowie Schweregrade von Erkrankungen stellen. Dies wird der medizinischen Realität nicht gerecht. Vielmehr ist die Implementierung eines flexiblen und nachvollziehbaren Bewertungsverfahrens in Abhängigkeit von der Schwere und dem</p>	<p>Methodik zur Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Eribulin. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des IQWiG.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapeutischen Bedarf einer Erkrankung notwendig.	
<p><u>Nachvollziehbarkeit der Ableitung der Aussagekraft eines Nutzens</u></p> <p>Eisai beansprucht mittels der vorgelegten EMBRACE-Studie (2) einen Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Das IQWiG folgt dieser Einschätzung nicht, da für die Bewertung lediglich eine Studie vorliegt und „die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, (...) aus Sicht des Instituts für die EMBRACE-Studie nicht erfüllt“ sind (NB, S. 35). Das IQWiG verweist dabei auf S. 28 seiner allgemeinen Methoden Version 4.0 (4) auf ein Dokument der europäischen Zulassungsbehörde (5). Dieses Dokument listet besondere Anforderungen, die eine Studie sowie ihre Ergebnisse erfüllen müssen, damit Im Ausnahmefall aus einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann.</p> <p>Welche der dort genannten Anforderungen die EMBRACE-Studie (2) nicht erfüllt ist unklar und wird nicht explizit erläutert.</p> <p>Um im Prozess der Nutzenbewertung Transparenz zu gewährleisten und dem pU sowie betroffenen Interessensgruppen die Möglichkeit zu bieten, die Entscheidungen des IQWiG nachvollziehen zu können, sollte eine begründende Darstellung einbezogener Aspekte sowie deren Bewertung für die Einstufung der Aussagekraft seitens des IQWiG erfolgen. Es soll zudem explizit dargelegt werden, welche der besonderen Anforderungen/ welche besonderen Anforderungen für die Einstufung als Beleg nicht erfüllt ist/sind.</p>	<p>Aussagekraft der Nachweise und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Patientenpopulation zu a) feststellen lässt.</p> <p>Hierzu wird auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Z. 8ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Nachträgliche Unterteilung der Patientenpopulation</p> <p>Das IQWiG hat die Studienpopulation in 2 Untergruppen aufgeteilt und separat bewertet, nachdem die Ergebnisse der Gesamtpopulation eine zu große Heterogenität aufwiesen. Zudem wurden Patientinnen in beiden Studienarmen ausgeschlossen, die in der initialen Untersuchung vor Randomisierung einer Gemcitabine-Monotherapie durch den Arzt zugeordnet wurden.</p> <p>Auch wenn in diesem Fall die nachträgliche Teilung der Studiengruppe in Untergruppen zugunsten der verbesserten Homogenität der Daten des pU durchgeführt wurde, handelt es sich dabei um ein fragwürdiges Vorgehen.</p> <p>Ein Ausschluss der unter Gemcitabine-Monotherapie-behandelten Patienten ist nachvollziehbar, da Gemcitabine in dieser Indikation keine Zulassung in der Monotherapie besitzt.</p> <p>Generell gilt jedoch zu bedenken, dass es für den pU durch eine post-hoc durchgeführte Untergliederung der Patientengruppe immer schwieriger wird, Signifikanz in der Nutzenbewertung der einzelnen Patientengruppen zu zeigen, da diese Studien in der Regel nicht für ein solches Vorgehen gepowert sind. Ebenso ist eine mögliche</p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zur Thematik „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Heterogenität der Ergebnisse vorab im Studiendesign nicht voraussehbar. Da es sich - auch im Sinne der Patientenrelevanz - in der Regel um multinationale Studien handelt, die eine schnellere Patientenrekrutierung und Studiendurchführung erlauben, muss ein Kompromiss bei der Wahl der Vergleichstherapie getroffen werden. Hier kann es unmöglich nur um rein deutsche Vorgaben gehen.	
S. 14, Z. 23f.	Anmerkung: Einbezug des 2. Auswertzeitpunktes für OS Für die Bewertung von Eribulin hinsichtlich des Endpunktes ‚Gesamtüberleben‘ wurden seitens des IQWiG beide Auswertungszeitpunkte berücksichtigt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse der beiden Zeitpunkte gleich gewichtet werden. Aus unserer Sicht sollte dem ersten Auswertungszeitpunkt des Gesamtüberlebens aus folgenden zwei Gründen ein höheres Gewicht eingeräumt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Nach Progress erfolgt ein Wechsel der Therapie je nach Studienarm im Median zwischen 2,2 und 3,7 Monaten (2). Da die Behandlung nach Progress in beiden Studienarmen sehr ähnlich ist, ergibt sich eine Annäherung der Hazard Raten und damit eine Annäherung des Hazard Ratios an 1 (Gleichheit der Behandlungen), bei genügend hohen 	Berücksichtigung beider Auswertungszeitpunkte für die Nutzenbewertung Hierzu wird auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Berücksichtigung beider Auswertungszeitpunkte für die Nutzenbewertung“ in der Stellungnahme der AKdÄ in diesem Dokument verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anteilen von progredienten Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da die mediane Zeit bis zum Progress zwischen 2,2 und 3,7 Monaten liegt und das mediane Gesamtüberleben zwischen 10,6 bzw. 13,1 Monaten ist der Anteil der Patienten, die einen Therapiewechsel hatten für den Vergleich der Studienarme von Bedeutung (2). Dies gilt im Hinblick auf den Anteil der Patienten innerhalb eines Studienarms zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie zwischen den Studienarmen zu den verschiedenen Zeitpunkten. 	
S. 22, Z. 20ff. (Ab- schnitt 2.5.2)	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgehensweise bei der Gewichtung von Zusatznutzen und Schaden</p> <p>Hinsichtlich der negativen Effekte von Eribulin stellt das IQWiG fest, dass sowohl für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, als auch für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden kann. Die Beurteilung hinsichtlich der negativen Effekte der beiden Patientengruppen unterscheidet sich folglich nicht.</p>	<p>Bewertung des Schadensrisiko im Verhältnis zum Nutzen eines Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Befristung des Nutzenbewertungsbeschlusses</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss folgt hinsichtlich der Einschätzung des Schadenspotential für die Gesamtpopulation der Patientinnen dem Nutzenbewertungsbericht insoweit, dass ein größerer Schaden von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Patientinnenpopulationen nicht ausgeschlossen werden kann, da außer den Auswertungen zur Gesamtpopulation, die auf ein höheres Schadensrisiko für Eribulin hinweisen, keine spezifischen Angaben hinsichtlich der Toxizität</p>

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Hinsichtlich der positiven Effekte divergiert die Beurteilung des Instituts hingegen zwischen beiden Gruppen: für das Gesamtüberleben liegt bei den Patientinnen, für die eine weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen maximal beträchtlichen Zusatznutzen von Eribulin vor. Bei Patientinnen, bei denen eine erneute Anwendung von Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommt, wurden hingegen keine positiven Effekte festgestellt.</p> <p>Bei der Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG nun aber für beide Gruppen zum identischen Ergebnis: ein Zusatznutzen sei nicht belegt. Insofern führen unterschiedliche Voraussetzungen zum gleichen Ergebnis, d.h. ungleiche Situationen resultieren in identischen Resultaten. Die Aggregation der Ergebnisse „Zusatznutzen“ und „Schaden“ ist nicht transparent und nicht nachvollziehbar.</p>	<p>und der Nebenwirkungen zu den relevanten Patientinnenpopulationen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorliegen. Siehe hierzu wird auch auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unter „Schadensaspekte“ in der Stellungnahme der AKdÄ und „Verträglichkeit und Schadensrisiko“ in der Stellungnahme der Firma EISAI in diesem Dokument verwiesen.</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens differenziert der Gemeinsame Bundesausschuss dagegen zwischen den beiden Patientinnenpopulationen:</p> <p>Patientinnenpopulation a): Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor.</p> <p>Patientinnenpopulation b): Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbetrachtung erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie für Eribulin signifikant größer war. Toxizitätsdaten und das Nebenwirkungsrisiko für die Subpopulationen zu a) und b) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass bereits eine weitere Studie (EMBRACE 2) für Eribulin initiiert wurde, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und zur Lebensqualität für die relevanten Patientinnengruppen klären könnte. Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine weitergehende Bewertung differenziert nach den Subpopulationen zu a) und b) ermöglichen, ob der Zusatznutzen, für den lediglich ein Anhaltspunkt vorliegt, oder auch das Nebenwirkungsprofil dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Unter Berücksichtigung, dass eine neue Studie vom pharmazeutischen Unternehmer bereits initiiert ist, wird hierfür eine</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Frist von 2 Jahren als ausreichend angesehen.
S. 41, Z. 24f.	<p>Anmerkung:</p> <p>Fehlerhaft dargestellte Preise von Capecitabin (Xeloda®)</p> <p>Die auf Seite 53 im Modul 3A des Dossiers zur Nutzenbewertung von Eribulin (Halaven®) angegebenen Kosten von Capecitabin (Xeloda®) nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) sind nicht korrekt. Bei der Berechnung blieb die Regelung entsprechend dem Preismoratorium des AVWG nach § 130a SGB V Abs. 3a unberücksichtigt.</p> <p>Zu dem vom pU angegebenen Zeitpunkt (15.08.2011) betragen o.g. Kosten für Capecitabin (Xeloda®) laut Lauer-Taxe für 120 Filmtabletten à 500mg 489,96 EUR bzw. für 60 Filmtabletten à 150mg 80,31 EUR (6).</p> <p>Seit dem 15.01.2012 betragen die Kosten für Capecitabin (Xeloda®) nur noch 428,97 EUR für 120 Filmtabletten à 500mg bzw. 71,82 EUR für 60 Filmtabletten à 150mg. Dementsprechend ändern sich auch die Therapiekosten für Capecitabin (Xeloda®) (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bitte korrekte Preise zum Stichtag 15.08.2011 ausweisen.	Kosten der Therapie Capecitabin Ausweislich des Beschlusses zur Nutzenbewertung für Eribulin wurde für die Ermittlung der Kosten der Therapie der Preis- und Produktstand der Lauer-Taxe vom 1. März 2012 zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

(1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 29 September 2011.

URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Abgerufen am: 20.2.2011.

(2) Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, 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 Mar 12;377(9769):914-23.

(3) National institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. 2009.

URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>. Abgerufen am: 20.2.2012.

(4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.0. 23 September 2011.

URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Abgerufen am: 20.2.2012.

(5) the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One pivotal study. 31 May 2001.

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf. Abgerufen am: 20.2.2012.

(6) Grobe Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen [computer program]. Version Borkum. Fürth: LAUER-FISCHER GMBH; 2011.

5.8 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin/ Halaven®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi Deutschland GmbH	<p>Als Entwickler und Hersteller des unter anderem zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs zugelassenen Taxans Docetaxel (Taxotere) sehen wir uns zum Kreis der von der zur rede stehenden frühen Nutzenbewertung betroffenen Hersteller gehörend.</p> <p>Fachinformation Taxotere:</p>  <p>C:\Documents and Settings\de014093\D</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31 Tab. 11	Sanofi Deutschland GmbH	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA nicht alle in der Zulassungsstudie EMBRACE verwendeten Therapien berücksichtigt. Da das IQWiG bei der Auswertung dieser Komparatorwahl folgt, werden im Eribulinarm 33 % und im TPC-Arm 31 % der Studienpatienten nicht berücksichtigt. Auf Gemcitabin fallen dabei 20 % bzw. 18 %, auf Hormontherapien in beiden Armen 3 % und auf andere Chemotherapien jeweils 10 %. Der Ausschluß von Gemcitabin scheint der Feststellung geschuldet, dass diese Substanz nur zur Kombinationstherapie zugelassen, in der Studie jedoch als Monotherapie eingesetzt wurde.</p> <p>Die Zensurierung von circa einem Drittel der Studienpatienten ist ergebnisrelevant. Sie führt dazu, dass die Auswertung des primären Endpunktes Gesamtüberleben entsprechend der Prädefinition des</p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zur Thematik „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen</p>

	<p>S. 55 Abb. 1 & 2</p>	<p>Studienprotokolls von EMBRACE (ITT-Population) zu beiden Auswertungszeitpunkten eine signifikante Überlegenheit von Eribulin belegt, während die um diese Patienten zensierte Auswertung des IQWiG keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigt.</p> <p>Die entsprechenden Kenngrößen sind in der definierten ITT-Auswertung von EMBRACE eine Hazard Ratio von 0,81 [95%-KI 0,66-0,99] p=0,041 für die prädefinierte Auswertung und HR=0,81 [95%-KI 0,67-0,96] p=0,014 für die von den Zulassungsbehörden geforderte update-Analyse [J. Cortez NEJM 2011; 733: 914-923].</p> <p></p> <p>D:\AD Tagung 2006\ sicherung\Sicherung :</p> <p>Die Auswertungen für denselben Endpunkt Gesamtüberleben zu denselben Bewertungszeitpunkten durch das IQWiG liefern hingegen einen formal nicht signifikanten Effektschätzer von 0,86 [95%-KI 0,58; 1,28] bei der Erstauswertung auf der Basis von 411 events und 1,09 [95%-KI 0,76;1,55] bei der Folgeauswertung nach 589 Events [Dossierbewertung A-26 S. 55 Anhang A]. Diese scheinbar uneinheitlichen Ergebnisse lassen sich als Folge der Unterpowerung der IQWiG-Analyse verstehen. Der Ansatz des Herstellerdossiers, das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Bewertung zu nutzen erscheint deshalb sehr sinnvoll. Dies scheidet umso mehr gerechtfertigt, als es bei der Drittlinientherapie des metastasiertem</p>	
--	-----------------------------	--	--

		<p>Mammakarzinoms, zumal nach Austherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen, keine Therapie mit nachgewiesener Wirkung auf den Endpunkt Gesamtüberleben hat zeigen können. Deshalb scheint ein Bias durch die Berücksichtigung dieser vom IQWiG zensierten Patienten minimal bis nicht existent, während die unterpowerungsbedingte Verzerrung des Ergebnisses ein ergebnisrelevantes Ausmaß hat.</p>	
		<p>Anmerkung:</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung attestiert das IQWiG für die Untergruppe der Patienten, die für Anthrazyklin und Taxan nicht mehr infrage kommen für den isolierten Endpunkt des Gesamtüberlebens lediglich „Anhaltspunktqualität“. Dies ist die Folge der Herabstufung des „Hinweisqualität“ wegen der als widersprüchlich gedeuteten Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu den beiden Bewertungszeitpunkten. Wäre primär ein „Beleg“ konstatiert worden, hätte die Herabstufung zu einer „Hinweisqualität“ geführt.</p> <p>Kommentar Sanofi:</p> <p>Laut IQWiG Methodenpapier 4.0 ist es eine regelhafte Anforderung mehr als eine Studie vorzulegen um die Aussage „Beleg“ zu erreichen (Tabelle 2:</p>	<p>Aussagekraft der Nachweise und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Für die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses liegen nur Auswertungen basierend auf einer Studie vor, die zudem für die relevanten Patientinnenpopulationen jeweils nur geringe Patientinnenzahlen umfassen, somit sind die Ergebnisse mit einer hohen Unsicherheit belastet, sodass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Patientenpopulation zu a) feststellen lässt. Hierzu wird auf die Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss“ verwiesen.</p>

Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage, IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 38). Das IQWiG verweist jedoch im Ausnahmefall auf die im CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99) aufgeführten besonderen Anforderungen nach denen mit lediglich einer Studie ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann: „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“ [CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99)] (IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 38)



IQWiG
Methodenpapier 4.0



Points to
consider.pdf

Mit Bezug auf die CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99) ist festzustellen, dass die Beantragung der Zulassung auf der Basis einer konfirmatorischen Phase III Studie von den Zulassungsbehörden dann akzeptiert wird, wenn die dort niedergelegten Kriterien erfüllt sind. Da dies dasselbe regulatorische Papier und damit dieselben Kriterien sind, auf die das IQWiG referenziert, muß auch das IQWiG hier die Belegqualität anerkennen, sofern die EMA auf Basis einer Studie eine Zulassung ausgesprochen hat..

		<p>Mit der Erteilung der Zulassung für Jevtana erkennen die europäische Arzneimittel-Agentur EMA sowie die Zulassungsbehörden der europäischen Mitgliedsstaaten an, dass die konfirmatorische Phase III-Zulassungsstudie diesen Kriterien genügt und damit die Anforderungen an den Umfang der klinischen Prüfung voll umfänglich erfüllt; andernfalls wäre die Zulassung versagt worden.</p>	
--	--	---	--

Literaturverzeichnis

Sanofi, Fachinformation Taxotere

J. Cortez NEJM 2011; 733: 914-923

CPMP Points to consider on Application with one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99)

IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 38

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin (Halaven®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Am 1. Februar 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für Eribulin (Halaven®) von Esai GmbH in der 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, veröffentlicht. Die Vortherapien sollten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie sollte eine Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin oder – falls geeignet – eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie zur Anwendung kommen. Das IQWiG berichtet seine Ergebnisse separat für 2 Patientengruppen: (1) Für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben (mit nicht quantifizierbarem Ausmaß aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertezeitpunkten), hinsichtlich der negativen Effekte kann es einen größeren Schaden von Eribulin nicht ausschließen. Ein Zusatznutzen von Eribulin sei für diese Patientengruppe nicht belegt. (2) Für Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, sieht das IQWiG keine</p>	

positiven Effekte, es kann einen größeren Schaden nicht ausschließen. Ein Zusatznutzen von Eribulin sei für diese Patientengruppe nicht belegt. Die Bewertung des IQWiG beruht auf einer relevanten offenen randomisiert-kontrollierten Studie (EMBRACE), die als Zulassungsstudie für Eribulin durchgeführt wurde. Allerdings bezog sich das IQWiG nur auf die Ergebnisse einer Teilpopulation, die als relevant für die Bewertung angesehen wurde. Die entsprechenden Analysen wurden nicht vom Hersteller gesondert vorgelegt, lagen aber für einen Endpunkt (Gesamtüberleben) zu zwei Auswertungszeitpunkten in den Studienunterlagen vor. Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es keine Aussagen, da er nicht in der Studie erhoben wurde. Die Unterteilung der relevanten Teilpopulation in zwei Untergruppen anhand der Möglichkeit erneut eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen zu erhalten, erfolgte aufgrund der Heterogenität in der zusammenfassenden Analyse. Das Vorgehen des IQWiG, nur einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei einer Untergruppe zu sehen, weil die Ergebnisse im 2. Auswertungszeitpunkt statistisch nicht mehr signifikant ausfallen, obwohl das IQWiG selbst darlegt, dass bei Betrachtung des ersten Auswertungszeitpunktes der Zusatznutzen beträchtlich sein kann, scheint die Schwere des Krankheitsbildes zu verkennen. Ferner ist das Vorgehen, den erzielten Zusatznutzen mit den nicht auszuschließenden Nebenwirkungen aufgrund fehlender Studiendaten bei der Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die interessierende Patientengruppe gegenüberzustellen, zu hinterfragen. Eine Gewichtung der Endpunkte ist mit einer Wertentscheidung verbunden, die nicht durch das IQWiG alleine erfolgen sollte.

Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen.

vfa	<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Transparenz der Beteiligung von Experten durch das IQWiG</p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
vfa	<p>Nutzenbewertung</p> <p>2.1 Kurzfassung in Kombination mit 2.2 Fragestellung</p> <p>Bei der Formulierung der Fragestellung und den hieraus abgeleiteten zweckmäßigen Vergleichstherapien fällt auf, dass die Operationalisierung des Terminus „patientenindividuell“ für die Komparatoren eine Restriktion auf rein chemotherapeutische Interventionen erfahren hat, und zwar auf die Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, oder, falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie. Dies widerspricht aber dem Konzept der patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes (TPC,</p>	<p>Zu den Themen „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen“, und „Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Nutzenbewertung zu Eribulin“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI unter der oben genannten Thematik</p>

	<p>Treatment of Physician's Choice), wonach alle relevanten bzw. leitlinienkonformen Therapien nach Auswahl des Arztes in Abhängigkeit von den Patientencharakteristika zur Anwendung kommen können. Dies ist auch so in der entsprechenden Zulassungsstudie (EMBRACE) umgesetzt worden, wo die TPC folgende Interventionen enthielt: Chemotherapie als Monotherapie, hormonelle Therapie, biologische (für die Krebsbehandlung zugelassene) Therapie, palliative Therapie und Radiotherapie. Wie fragwürdig die Restriktion des G-BA erscheint, lässt sich auch daran erkennen, dass beispielsweise für die zweckmäßige Vergleichstherapie 5-Fluorouracil nur eine Patientin in der Studie eingeschlossen werden konnte, da in der entsprechenden Indikation diese Intervention mittlerweile in der Versorgungsrealität für die betrachtete Therapielinie – 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 – als obsolet erachtet werden kann. Somit kann für die Nutzenbewertung auch nur eine Teilpopulation der EMBRACE-Studie in Betracht gezogen werden, mit der Folge, dass vorhandene Evidenz zur versorgungsnäheren Vergleichstherapien ignoriert wird.</p>	<p>in diesem Dokument verwiesen.</p>
vfa	<p>Nutzenbewertung</p> <p>2.1 Kurzfassung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG teilt die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben für die beiden relevanten Teilpopulationen aufgrund der existierenden Heterogenität in der zusammenfassenden Betrachtung</p>	<p>Zu den Themen „ Aussagekraft der Nachweise“, „Relevanz der Auswertungszeitpunkte“, „Heterogenität“ und „Effektgrößen“ wird auf die vorangegangenen Ausführungen des Gemeinsamen</p>

auf. Für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, waren die Ergebnisse beider Auswertzeitpunkte nicht statistisch signifikant. Für diese Untergruppe ergibt sich nach Auffassung des IQWiG kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ergab sich zum 1. Auswertzeitpunkt (a priori Festlegung nach 411 Todesfällen) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Eribulin, zum 2. Auswertzeitpunkt (von der Zulassungsbehörde nach 75% Todesfällen festgelegt) war das Ergebnis hingegen nicht mehr statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich daraus laut IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit einem Taxan oder Anthrazyklin behandelt werden können. In seiner Gesamtaussage zum Zusatznutzen fährt das IQWiG fort: Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Das Unternehmen reklamiert einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin für die gesamte Zielpopulation. Bei der Bewertung des IQWiG fällt die spekulative Aussage „höchstens beträchtlich“ auf, was auf eine inkonsistente Vorgehensweise der IQWiG Aussage hinweist. Die Ergebnisse basieren auf einer Studie mit nach Aussage des IQWiG geringem Verzerrungspotenzial auf Endpunkt- und Studienebene. Also müsste sich hier – zumindest auch nach dem IQWiG Vorgehen – ein Hinweis und kein Anhaltspunkt ergeben. Das IQWiG führt aus, dass das statistisch signifikante Hazard Ratio 0,65; 95 %-KI [0,46; 0,91]; p = 0,013) des ersten Auswertzeitpunktes zum 2.

Bundesausschuss zu den spezifischen Aspekten in der Stellungnahme der Firma EISAI und der AKdÄ unter der oben genannten Thematik in diesem Dokument verwiesen.

Auswertzeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant war (Hazard Ratio 0,71; 95 %-KI [0,49; 1,02]; $p = 0,067$) und verkennt dabei, dass zu beiden Auswertungszeitpunkten die Effektrichtung homogen ist, also keine Unsicherheit diesbezüglich besteht, um einen Hinweis auf einen Anhaltspunkt herunterzustufen. Dass sich im Zeitverlauf bei Auswertung zensierter Daten bei späteren Zeitpunkten eine statistische Signifikanz bei entsprechend kleineren Teilpopulationen aus Studien, die für die Gesamtbetrachtung gepowert wurden, immer schwieriger halten lässt, ist zu erwarten. Somit kann der vfa der Herabstufung des IQWiG zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht folgen. Darüber hinaus, wird bei der Bestimmung des Ausmaßes dieses Zusatznutzens vom IQWiG vorgetragen, dass aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten dieses nicht quantifizierbar sei. Dies widerspricht aber den Ergebnissen der beiden Auswertungszeitpunkte, die mit einem HR von 0,65 und 0,71 für den ersten und zweiten Auswertungszeitpunkt definitiv die gleiche Effektrichtung und ähnliche Effektgrößen aufweisen. Von uneinheitlichen Ergebnissen kann somit in diesem Zusammenhang keine Rede sein. Das IQWiG überträgt somit unbegründet das Argument der fehlenden statistischen Signifikanz beim zweiten Auswertungszeitpunkt zum Einen auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Herabstufung zu Anhaltspunkt), zum Anderen auf das Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) trotz der gleichen Effektrichtung und ähnlicher Effektgröße im Vergleich zum ersten Auswertungszeitpunkt. Diesem Vorgehen kann der Verband nicht folgen, da sich das Ausmaß des Zusatznutzens durchaus anhand der Effektgröße zu beiden Auswertungszeitpunkten für diesen Endpunkt von hoher Qualität (Gesamtüberleben) quantifizieren lässt. Die Ergebnissicherheit wird über die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens charakterisiert, das Ausmaß über die Größe des Effektschätzers. Das IQWiG scheint sich dessen

bewusst zu sein und führt an, dass bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt der Zusatznutzen höchstens beträchtlich sein kann. Diese etwas spekulativ klingende Aussage beinhaltet allerdings eine wichtige Kernaussage: Ein Zusatznutzen liegt in der Realität für die betrachtete Subpopulation vor. Dass bedingt durch die Festsetzung der Vergleichsgruppen und der dadurch induzierten Reduktion der betrachteten Populationsgrößen keine statistische Signifikanz mehr zum zweiten Auswertungspunkt erzielt werden kann, ist genau diesem Vorgehen geschuldet und kann nicht zuungunsten des Arzneimittels ausgelegt werden.

Im Weiteren Verlauf stellt das IQWiG den potenziellen Zusatznutzen der oben genannten Teilpopulation dem potenziellen Schaden – ausgedrückt als negative Effekte aufgrund von Nebenwirkungen – gegenüber und gelangt zum Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Eribulin damit für diese Patientengruppe nicht belegt ist. Auch diesem Vorgehen kann der Verband aus mehreren Gründen nicht folgen. Zuerst sei anzumerken, dass das IQWiG in der Begründung seiner Aussage zum Zusatznutzen ausführt, dass zum Komplex Nebenwirkungen vom Hersteller keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt wurden. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Somit begibt sich das IQWiG auf eine spekulative Aussage („kann nicht ausgeschlossen werden“), die allerdings einen zuvor auch nach Auffassung des IQWiG definitiv vorliegenden Zusatznutzen (laut IQWiG Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Teilpopulation der nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelbaren Patientinnen, laut Hersteller Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation) nivelliert. Eine Gegenüberstellung einer gesicherten Aussage zum

Zusatznutzen mit einer rein spekulativen Aussage zu den Nebenwirkungen (Schaden), die weder mit einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) noch mit einem entsprechende Effektschätzer belegt ist, erscheint aus rein logischen Gründen nicht plausibel.

Zum zweiten bezieht sich das IQWiG bei seinen Aussagen zu einem potenziellen Schaden aufgrund von Nebenwirkungen („Komplex Nebenwirkungen“) nicht auf die relevanten Teilpopulationen sondern auf die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie und konstatiert, dass ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen sei, obwohl Ereignisse, die zu einem Abbruch der Studie führten, sich zwischen den betrachteten Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei CTCAE-Grad 3 und 4 Ereignissen, die allerdings nicht zu einem Unterschied bei den beobachteten Studienabbrüchen, wie oben erwähnt, führten. Dieser Darstellung kann aus Sicht des Verbandes nicht gefolgt werden, weil es sich um eine Aussage handelt, die sich auf die Gesamtstudienpopulation bezieht und nicht auf die betrachtete Teilpopulation und somit eine direkte Übertragbarkeit der Aussage des IQWiG – selbst in spekulativer Form („größerer Schaden lässt sich nicht ausschließen“) – nicht gewährleistet ist. Das IQWiG wendet bei Mischkollektiven bzw. Mischpopulation im Rahmen der Teilpopulation, die von Interesse für seine Nutzenbewertung ist, das 80%-Kriterium an. Aus den angegebenen Daten lässt sich eindeutig herleiten, dass die betrachtete Teilpopulation weit unter 80% der Gesamtstudien-population liegt. Selbst bei einem äußerst konservativen Vorgehen für Schadensendpunkte, das von diesem Kriterium absehen würde – was allerdings vom IQWiG so nicht gehandhabt wird – zeigt sich ein weiterer Widerspruch im Umgang mit der Übertragbarkeit der Aussagen von der

Gesamtstudienpopulation auf die relevanten Teilpopulationen. Während der Hersteller zurecht bedingt durch die Unmöglichkeit aus der Gesamtpopulation für den Endpunkt Nebenwirkungen direkte Schlussfolgerungen auf die Teilpopulation zu beziehen, das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Nebenwirkungen als hoch einstuft, weicht die Beurteilung des IQWiG diesbezüglich mit einer Einschätzung eines niedrigen Endpunktverzerrungspotenzials deutlich ab. Nun kann das Verzerrungspotenzial nicht von der Qualität des Endpunktes (hier Nebenwirkungen) selbst bei hyperkonservativer Betrachtungsweise abhängig gemacht werden. Confounder und Bias sind für das Verzerrungspotenzial ausschlaggebend und bei der Übertragung von Aussagen aus der Gesamtstudienpopulation auf Teilpopulationen, ohne spezifische Auswertungen, sind verzerrende Faktoren nicht auszuschließen. Des Weiteren fällt auf, dass bei der Aussage des IQWiG zu den Nebenwirkungen Bezug genommen wird auf schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4), die allerdings mit einem Laborparameter zusammenhängen, der Neutropenie (Grad 3: $< 1,0 \times 10^9/l$; Grad 4: $< 0,5 \times 10^9/l$). Laborparameter als solche sind nach IQWiG Methodik keine patientenrelevante Endpunkte. Vielmehr wäre überhaupt eine Gegenüberstellung von patienten-relevanten Endpunkten für die Herleitung einer Aussage zum Gesamtzusatznutzen notwendig. In diesem Fall käme dann die febrile Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ und Fieber $> 38^\circ C$) als patienten-relevanter Schadensendpunkt mit Morbiditätsqualität in Frage. Das IQWiG bezieht sich aber insgesamt auf unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4), die definitiv auch nicht patienten-relevante Laborparameter einschließen und weicht somit von seinen eigenen Vorgaben hier ab. Eine Gegenüberstellung von Nutzen- und Schadenaspekten, so wie sie im vorliegenden Bericht des IQWiG durchgeführt wurde, wirft viele Fragen zum methodische Vorgehen des IQWiG auf: Nichtberücksichtigung der 80%-Regel zu

Mischkollektiven für die Nebenwirkungen, Abstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Anhaltspunkt trotz der gleichgerichteten Effektschätzer, Klassifizierung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar trotz signifikanter Unterschiede zum 1. Auswertungszeitpunkt und gleichgerichteter Effekte mit ähnlichen Effektgrößen zu beiden Auswertungszeitpunkten, Verwendung von nicht patienten-relevanten Laborparametern bei Schadensendpunkten, uneinheitliche spekulative Aussagen zum möglichen Zusatznutzen (Seite 5: zu nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelbaren Patientinnen: „Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertungszeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein“ – hier Bezug auf 1. Auswertungszeitpunkt, Seite 21, Tabelle 10: „Zusammenfassende Aussage aus beiden Auswertungszeitpunkten: Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich“ – hier Bezug auf beide Auswertungszeitpunkte) und spekulative Aussagen zum Gesamtnutzen („ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen“).

Hinsichtlich des nicht statistisch signifikanten Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtüberleben zum zweiten Auswertungszeitpunkt scheint der Verlauf der Mortalität im Zeitraster bei der Bewertung des IQWiG keine Rolle zu spielen, obwohl das Ergebnis zum ersten Auswertungszeitpunkt statistisch signifikant war. Patientinnen ziehen aber einen Nutzen aus dem zeitlichen Verlauf der Mortalität für sich, da es einen Unterschied macht, wie sich die Todesereignisse im Zeitverlauf gestalten, auch wenn sich weiter hinten im Zeitfenster die Mortalitätsraten zwischen den betrachteten Gruppen nähern bzw. nicht mehr statistisch signifikant sind (hier bedingt durch die Unterpowerung für die Teilpopulationen). Vereinfachend dargestellt, spielt es doch eine Rolle, ob am Anfang der Betrachtung in der Effektorgruppe (Eribulin) mehr Patientinnen statistisch signifikant

	<p>überleben im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien, auch wenn dieser Unterschied später nicht mehr statistisch signifikant ausfällt. Die Relevanz des Endpunktes Gesamtüberleben über die Zeitbetrachtung sollte auch bei betroffenen Patientinnen erhoben werden.</p>	
--	---	--

5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Hauptstadtbüro der DGHO Alexanderplatz 1 10178 Berlin

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu den nachfolgenden Themen wird auf die Stellungnahme der Firma EISAI und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu den spezifischen Aspekten in diesem Dokument verwiesen.

22. Februar 2012

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Eribulin

IQWiG Bericht Nr. 116, veröffentlicht am 30. Januar 2012

Vorgangsnummer 2011-05-01-D-005

- *Zusammenfassung*
- *Einleitung*
- *Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxantherapie*
- *EMBRACE Studie*
- *Zweckmäßige Vergleichstherapie*
- *Quantifizierung des Nutzens*
- *Nutzenbewertung in Abhängigkeit von Krankheit und Krankheitsstadium*
- *Schlussfolgerungen*
- *Literatur*

Zusammenfassung

Der Bericht zur Therapie mit Eribulin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxan-Therapie ist die dritte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der Bericht kommt zu dem Fazit, dass ein Zusatznutzen für Eribulin nicht belegt ist.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Vorsitzender
Dr. med. Friedrich Overkamp

Sekretär und Schatzmeister
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397

Postfilialamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

Info@dgho.de • www.dgho.de

Die methodische Bearbeitung durch das IQWiG ist sehr detailliert. Allerdings kommt der Bericht durch die eingesetzte Methodik zu einem Fazit, das nicht mit der Erfahrung behandelnder Ärzte übereinstimmt. Wir sehen im folgenden Defizite:

- Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben ist Best Supportive Care. Diese umfasst verschiedene, auch medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Die Anthrazyklin- oder Taxan-Retherapie ist schlecht definiert.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Andere Kriterien wie die Steigerung der Lebensqualität durch die neue Therapie bei gleichzeitiger Vermeidung kritischer, Therapie-assoziiertes Toxizität sind mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.
- Die Operationalisierung der Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ ist wissenschaftlich nicht fundiert und erlaubt keine mit klinischen Entscheidungen kompatible Trennung der Kategorien.

Einleitung

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 sieht eine Bewertung des Nutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Eribulin beauftragt.

Eribulin gehört zu einer relativ neuen Gruppe von antineoplastisch wirksamen Medikamenten, die ursprünglich in Meereslebewesen identifiziert wurden. Eribulin (Halaven®) ist zugelassen zur Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom bei Patientinnen, die bereits mindestens zwei Chemotherapien einschl. Anthrazyklinen und Taxanen bekommen haben.

Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxantherapie

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20 % der Mammakarzinom-Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Die Behandlungsempfehlung orientiert sich am Therapieziel, an der Biologie der Erkrankung, der Aggressivität des Rezidivs, der Vortherapie, signifikanter Komorbidität und der Patientenpräferenz [AWMF S3].

Die wirksamsten Medikamente der Chemotherapie sind Anthrazykline und Taxane. Für beide Substanzgruppen wurde in der palliativen Therapie eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen [Beslija 2009, Wilcken 2008]. Heute werden Anthrazykline und Taxane standardmäßig in der adjuvanten Therapie von Risikopatientinnen und auch präoperativ eingesetzt. Das schränkt ihre Indikation in der palliativen Situation ein. Bei beiden Substanzgruppen muss die kumulative Toxizität berücksichtigt werden. Durch Verwendung liposomaler oder Albumin-gebundener Präparationen können die Nebenwirkungen vermindert werden.

In der palliativen Therapie nach Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen gibt es keinen Standard. Eingesetzt werden vor allem Capecitabin [Jones 2004], Gemcitabin [Takeda 2007], Vinorelbin [Lewis 2002] und 5Fluorouracil. Mit diesen Substanzen können partielle Remissionen und Symptomlinderung erreicht werden. In der Monotherapie wurde für keines dieser Medikamente eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen. Für andere, antineoplastisch wirksame Substanzen wie Bendamustin oder Ixabepilon wurde in den letzten Jahren ein positiver Einfluss auf die Remissionsraten oder das progressionsfreie Überleben nachgewiesen, kein Einfluss auf die Überlebenszeit. Sie sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

Kombinationschemotherapien führen fast durchgehend zu höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben, sind aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet [Cardoso 2009, Carrick 2009]. Daten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit wurden bei den neueren Substanzen nur in Kombination mit Taxanen erzielt

Die uns vorliegenden Registerdaten zeigen für diese Patienten ein sehr heterogenes Bild. Beispiele für heute gängige Sequenztherapien sind:

Capecitabin+ Vinorelbin → Taxan → liposomales Doxorubicin → Gemcitabin → Eribulin
Vinorelbin → Capecitabin → Gemcitabin → liposomales Doxorubicin → Eribulin

EMBRACE Studie

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der EMBRACE Studie [Cortes, 2011]. In diese große randomisierte Studie wurden Patientinnen in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) bei progredienter Erkrankung nach intensiver Vorbehandlung einschl. Behandlung mit Anthrazyklin und Taxan eingeschlossen. Das Design sah eine 2:1 Randomisation für Verum versus Kontrolle vor. Kontrolle bedeutete eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes. Möglich waren eine Monochemotherapie, endokrine Therapie, andere biologische Therapie oder eine ausschließlich Symptom-orientierte Behandlung. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 55 Jahren, deutlich unterhalb des mittleren Erkrankungsalters beim Mammakarzinom.

Der Aufbau der Studie ist patientengerecht. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns von EMBRACE war für kein Einzelmedikament der Drittlinientherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt worden. Die 2:1 Randomisation von Verum versus Kontrolle wird den Erwartungen der Patienten bei der Teilnahme an einer solchen Studie im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium gerecht.

Die Daten einer zweiten großen randomisierten Studie zum Vergleich von Eribulin und Capecitabin in derselben Indikation liegen noch nicht vor [Twelves 2010].

Das Design der EMBRACE Studie wird der Situation der Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach intensiver Chemotherapie gerecht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem gesetzlichen Auftrag ist für die Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese Vergleichstherapie muss dem allgemeinen Stand der

medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Eine Standardtherapie mit dem Ziel der Lebenszeitverlängerung gibt es bei diesen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach mehrfacher Chemotherapie nicht, siehe oben [Beslija 2009]. Die Parzellierung der möglichen Vergleichstherapien in zwei größere bzw. sechs kleinere Untergruppen ist nicht nachvollziehbar. Die Untergruppen der Patientinnen, die noch eine Taxan- oder Anthrazyklintherapie erhalten können, sind zudem sehr heterogen. Auch hier gibt es keine Phase III Studien für die Retherapie, die einen Gewinn an Überlebenszeit belegen würden, sei es auch nur für klinisch oder biologisch definierte Subgruppen.

Es gibt keine Standard-Chemotherapie bei Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach intensiver Chemotherapie. Anthrazyklin- und Taxan-Retherapie sind schlecht definiert.

Quantifizierung des Nutzens

Nach der Arzneimittel-Nutzungsbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 erfolgt die Quantifizierung des Nutzens in vorgegebenen Kategorien. Im Zusammenhang dieses Berichtes relevant sind die Kategorien erheblich, beträchtlich und gering.

Für eine transparente Nutzenbewertung ist dringend eine Definition des Nutzens erforderlich. In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor finden sich Ansätze des IQWiG zu einer solchen Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auf Endpunktebene (Bericht 96 vom 29. 9. 2011, Anhang A). Die dort gesetzten Grenzen sind aber in kritischen Punkten nur definiert und nicht wissenschaftlich fundiert.

Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien ist wissenschaftlich nicht ausreichend fundiert. Bei den jetzt angewandten Kriterien werden klinisch vergleichbare Effekte auf die Mortalität unterschiedlich bewertet.

Nutzenbewertung in Abhängigkeit von Krankheit und von Krankheitsstadium

Die Zielgrößen werden vom IQWiG in einer Rangliste aufgeführt mit Mortalität an erster Stelle, gefolgt von schwerwiegenden Symptomen, schwerwiegenden Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Es fehlt der Ansatz für eine Gewichtung dieser Nutzenbewertung. Bei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem und intensiv vorbehandeltem Mammakarzinom ist die Verlängerung der Überlebenszeit nur ein und oft nicht der wichtigste Parameter. Hier ist dringend ein Ansatz zur gewichteten Bewertung unterschiedlicher, patientenrelevanter Endpunkte erforderlich.

Für die meisten Patientinnen ist in einer hoch palliativen Therapiesituation die Lebensqualität mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.

Schlussfolgerungen

- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt.
- Die Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in 6 Untergruppen sollte zurückgenommen werden.

- Kurzfristig sollten belastbare Kriterien für eine Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens und für die angemessene Berücksichtigung unterschiedlicher Studienendpunkte in Abhängigkeit von Krankheitsbild und –stadium erarbeitet werden.

Literatur

- AWMF Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>
- Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ et al.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-1785. DOI:10.1093/annonc/mdp261
- Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al.: Guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *JNCI* 2009;101:1174-1181 DOI:10.1093/jnci/djp235
- Carrick S, Parker S, Thomson CE et al.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009: Issue 2: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 377:914-923, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- Djullbegovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168:632-642, 2008. PMID: 18362256
- Jones L, Hawkins N, Westwood M et al.: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine for locally advanced and / or metastatic breast cancer. *Health Technology Assessment* 8: 5, 2004. PMID: 14960257
- Lewis R, Bagnall AM, King S et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 6: 14, 2002. PMID: 12583816
- Takeda AL, Jones J, Loveman E et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 11: 19, 2007. PMID: 17462169
- Twelves C, Cortes J, Vahdat LT et al.: Phase III trials of Eribulin Mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 10:60-163, 2010. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.023
- Wilcken N, Dear R: Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomized trials reported 2000 - 2007. *Eur J Cancer* 2008;44:2218-2225. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.019

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit den Autoren der DGHO Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

5.11 Stellungnahme der AGO Kommission Mamma

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin / Halaven
Stellungnahme von	AGO Kommission Mamma

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof. Dr. Nadia Harbeck</p> <p>Leitung des Brustzentrums der Universität München</p> <p>Standorte: Frauenkliniken Großhadern und Maistrasse-Innenstadt</p>	<p>In Vertretung der AGO Kommission Mamma</p>	
<p>Prof. Dr. Volker Möbus</p> <p>Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Frankfurt Höchst GmbH</p>	<p>In Vertretung der AGO Kommission Mamma</p>	

Die AGO Kommission Mamma gibt jährlich evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie beim Mammakarzinom heraus (www.ago-online.de). In den AGO Empfehlungen 2012 bewertet die AGO Kommission das Medikament Eribulin in der Therapiesituation nach Anthrazyklin und Taxan aufgrund der EMBRACE Zulassungstudie mit „++“. Bei diesen Patientinnen handelt es sich um Patientinnen, die mit den aktivsten Substanzen beim Mammakarzinom bereits vorbehandelt sind und daher schwer zu therapieren sind. Einen eindeutigen Standard gibt es in dieser Situation nicht, die AGO Kommission empfiehlt Capecitabin, Eribulin, Vinorelbin und peg-liposomales Doxorubicin sowie die Teilnahme an Therapiestudien. In der Regel erhalten die Patientinnen diese Substanzen sequentiell. Die Wahl der Substanz erfolgt im Alltag anhand der bereits erfolgten Vortherapien sowie der bereits bestehenden Langzeitnebenwirkungen früherer Therapien. Eine neue Therapieoption ist in diesem schwer vorbehandelten Patientenkollektiv also für den klinischen Alltag sehr wichtig. Zu dieser Einschätzung kommen auch die Autoren des die

EMBRACE Zulassungsstudie begleitenden Editorials im Lancet, Nancy Lin und Harold Burstein (Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA): „...EMBRACE provides much needed, high-level evidence for chemotherapy use in patients with heavily pretreated breast cancer.“

Die Patientinnen in der EMBRACE Zulassungsstudie haben zu 99% bereits Anthrazykline und Taxane sowie zu 73% bereits Capecitabine erhalten. In dieser Situation fehlt ein eindeutiger Standard, d.h. der Vergleichsarm „treatment of physician’s choice“ spiegelt die reale Therapiesituation wieder. Eine signifikante Lebensverlängerung in dieser Situation ist für die Patientinnen der maximal erreichbare Nutzen. Die berichteten Nebenwirkungen (v.a. Hämatotoxizität, Asthenie und Neuropathie) sind in Anbetracht der Vortherapie und der Schwere der Erkrankung in einem vertretbaren Prozentsatz und schränken die positive Gewichtung der Studienergebnisse aus unserer Sicht nicht ein. Der Nachweis eines Überlebensvorteils ist bei der metastasierten Brustkrebserkrankung aufgrund der heterogenen Anschlusstherapien sehr selten und deshalb aus unserer Sicht sehr positiv zu bewerten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier bewertung A11- 26 S.5	AGO Kommission Mamma	<p>Anmerkung: Fokussierung der Bewertung auf zwei Subgruppen von Patientinnen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es handelt sich bei der EMBRACE Studie um eine Phase III Zulassungsstudie, die für die Gesamtpopulation eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt. Die Studienpopulation ist hinsichtlich ihrer Vorbehandlung sehr homogen (99% Anthrazyklin- und Taxan-vorbehandelt, 73% zusätzlich mit Capecitabine) und klinisch repräsentativ. Eine Interpretation der Ergebnisse nach der post-hoc Einteilung in nicht gepowerte Subgruppen ist u.E. unzulässig und nicht zielführend.</p>	<p>Abgrenzung der Patientinnenpopulationen</p> <p>Zum Thema „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen“ wird auf die Stellungnahme der Firma EISAI unter „Abgrenzung der Patientinnenpopulationen, zweckmäßige Vergleichstherapie und bewerteter Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss,“ in diesem Dokument verwiesen.</p>
Dossier bewertung A11-	AGO Kommission Mamma	<p><u>Anmerkung:</u> Das Fehlen von Lebensqualitätsanalysen sollte aus unserer Sicht aus folgenden Gründen nicht zu einer Herabwertung der Zulassungsstudie führen: die Instrumente für QoL Erhebungen bei schwer</p>	<p>Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden in der Embrace-Studie nicht erhoben. Gerade in der</p>

26 S. 4		<p>vorbehandelten Brustkrebspatientinnen sind leider nur unzureichend. In diesem Stadium der Erkrankung ist die Lebensqualität stark von den auftretenden Therapie-Nebenwirkungen und den Krankheitssymptomen abhängig. Im Allgemeinen nimmt die QoL in der metastasierten Situation mit der Erkrankungsdauer ab. Es bleibt daher zweifelhaft, ob in Anbetracht des heterogenen Vergleichsarms eine solche Analyse klinisch relevante Daten erbracht hätte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Berücksichtigung des Fehlens eine QoL Analyse für die Gesamtbewertung.</p>	<p>hier vorliegenden palliativen Therapiesituation wird der Lebensqualität ein großer Stellenwert zugeschrieben. Der Gemeinsame Bundesschuss schließt sich hinsichtlich der Relevanz des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität inhaltlich den Ausführungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme an und berücksichtigt das Fehlen dieses relevanten Endpunktes bei der Bewertung des Zusatznutzens.</p>
---------	--	---	--

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Eribulin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 6. März 2012
von 9.06 Uhr bis 10.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Aidelsburger

Herr Dr. Hübschen

Herr Mehlig

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Spehn

Herr Dr. Walter

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Neugebauer

Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter

Frau Reh

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Andre

Herr Dr. Ruof

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Thom

Beginn der Anhörung: 9.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich heiße Sie zur Anhörung zum Wirkstoff Eribulin willkommen.

Ich möchte zunächst feststellen, ob Sie alle unserer Einladung gefolgt sind: für die Firma Eisai Frau Aidelsburger, Herr Hübschen, Herr Mehlig und Herr Schwenke; für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Spehn und Herr Walter; für Bristol-Myers Squibb Herr Neugebauer und Frau Plesnila-Frank; für Celgene Frau Briswalter und Frau Reh; für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herr Professor Wörmann; für Roche Herr Andre und Herr Ruof und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dintsios und Herr Throm. Damit sind wir komplett.

Sie haben, wie das bei uns so üblich ist, einen Ablaufplan bekommen, der die Anhörung etwas strukturieren soll, damit wir nachher bei der Auswertung Ihre Ausführungen besser zuordnen können. Dieser ist aber nicht zwingend; Sie können es auch anders machen. Wir lassen vor allem der Firma für ihren Vortrag freie Hand.

Ich rufe jetzt erst einmal Punkt 1 auf:

- Allgemeine Aspekte

Ich starte mit Eisai und gebe Herrn Hübschen das Wort.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Vielen Dank für die Gelegenheit, hier vorsprechen zu dürfen. Bevor ich starte, möchte ich kurz etwas zur Firma Eisai sagen. Die meisten von Ihnen kennen das Unternehmen wahrscheinlich noch gar nicht. Es handelt sich um ein familiengeführtes japanisches Arzneimittelunternehmen, das die Forschung vor allem auf die Bereiche Neurologie, Critical Care, chronische Schmerztherapie und Onkologie fokussiert. Wir haben mit Eribulin das erste onkologische Präparat in den Markt eingeführt. Es bleibt aber zu konstatieren, dass wir da, auch im Bereich Brustkrebs, Neulinge sind. Es ist für uns deswegen auch besonders spannend, hier heute sitzen zu dürfen.

Bevor ich auf das Präparat eingehe, möchte ich einige Worte zur Indikation Brustkrebs verlieren; im Dossier waren diesbezüglich teilweise einige Missverständnisse zu beobachten. Deswegen noch einmal ganz kurz zusammengefasst: Man kann sagen, dass pro Jahr in Deutschland circa 57.000 neue Fälle mit Brustkrebs beobachtet werden. Das macht circa 25 Prozent aller neu auftretenden Krebserkrankungen aus; das ist ein sehr großer Anteil. Ich glaube, jeder von uns kennt im Freundes- oder Bekanntenkreis bzw. unter Angehörigen Frauen, die davon betroffen sind.

Besorgniserregend ist dabei die Tatsache, dass die Inzidenz weiter zunimmt. Das hat allerdings nichts, wie man erwarten würde, mit der demografischen Entwicklung zu tun; es ist also nicht primär der Tatsache geschuldet, dass die Bevölkerung altert. Es ist vielmehr so, dass mehr und mehr jüngere Patienten betroffen sind. Seit den 90er-Jahren ist der Anstieg der Inzidenz an Brustkrebs hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass jüngere Frauen im Alter von 45 bis 69 Jahren erkranken. Dennoch ist es so – das ist das Erfreuliche daran –, dass die Mortalität sinkt bzw. gleich bleibt. Es sind pro Jahr aber immer noch circa 17.000 Patienten, die daran versterben. Dass die Mortalität sinkt, hat sicherlich damit zu tun, dass man im Bereich Früherkennung und bei der Standardisierung einiges erreicht hat und neue Therapien zur Verfügung hat. Nicht zuletzt auch die Einführung von Brustkrebszentren hat dazu geführt, dass die Mortalität insgesamt gesenkt werden konnte.

Aber nach wie vor entwickeln 10 bis 15 Prozent der Patienten Metastasen. Das ist der Bereich, in dem wir uns mit Eribulin bewegen. Das möchte ich hervorheben: Wir sind in der palliativen Situation. Wenn man die TNM-Stadien heranzieht, sprechen wir ausschließlich über Patienten im Stadium IV. Die in der IQWiG-Bewertung aufgestellte Behauptung, man müsste Patienten ab Stadium

IIB beachten, ist vielleicht darauf zurückzuführen – das ist jetzt spekulativ –, dass das in der EPAR-Publikation etwas missverständlich ausgedrückt war. Auf Seite 39 des EPAR-Berichtes finden Sie die korrekte Tabelle, in der dargestellt wird, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung betroffen waren, aber nicht zum Zeitpunkt des Studienbeginns. In der Studie wurden ausschließlich Patienten in der palliativen Situation beobachtet, also mit systemischer Erkrankung, sprich metastasiertem Brustkrebs.

In der palliativen Situation muss das Ziel sein, da eine Heilung in der Regel nicht mehr erreicht werden kann, das Leben zu verlängern. Das ist, wie ich glaube, das Wichtigste, wobei den Patienten eine Lebensqualität geschenkt werden muss, die es ihnen erlaubt, die verbleibende Lebenszeit noch sinnvoll auszufüllen. Das heißt, Therapieziel ist neben der Lebensverlängerung die Symptomkontrolle.

Es ergibt sich allerdings das Problem, dass dadurch, dass gerade in der frühen Phase häufig eine aggressivere Therapie gefahren wird, die Zahl der zur Verfügung stehenden Medikamente, für die eine Evidenz vorliegt, nicht sehr groß ist. Das trifft insbesondere auf Patienten zu, die mit Anthrazyklin oder Taxan vorbehandelt sind. Diese Präparate als sehr wirksame Medikamente sind häufig nebenadjuvant, werden also vor einer Operation eingesetzt mit dem Ziel, die Operabilität zu erhöhen, oder nach einer Operation, weil man Sorge hat, dass vielleicht Mikrometastasen vorliegen oder sich Tumorreste im umliegenden Gewebe befinden, obwohl der Schnittrand nach der Operation frei ist.

Wir haben deswegen das Problem, dass gerade bei stärker vorbehandelten Patienten, sprich Patienten, die vielleicht eine erste oder zweite chemotherapeutische Behandlung schon hinter sich haben, die Zahl der zur Verfügung stehenden Medikamente in der palliativen Situation gering ist. Insbesondere ist dort Evidenz nicht mehr gegeben. Das spiegelt sich auch in den internationalen Guidelines wider sowie in den bindenden nationalen Richtlinien, sprich den S3-Richtlinien. Wenn Sie sich diese vor Augen führen, werden Sie feststellen, dass ab der dritten Linie keine klare Empfehlung mehr gegeben wird. Es wird ausschließlich davon gesprochen, dass eine Monotherapie empfohlen wird. Es werden verschiedene Medikamente genannt, darunter auch solche, die nicht in der ZVT erwähnt werden, ohne dass eine Bewertung stattfindet, welches das geeignete Medikament ist. Das ist darin begründet, dass in dieser Situation eine patientenindividuelle Therapie stattfindet. Diese Therapie richtet sich nach dem Tumor, also beispielsweise danach, welche Rezeptoren er hat, wie das Ausbreitungsmuster der Metastasen und auch die Last der Metastasen ist, nach dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patientin, also welche Therapie sie überhaupt noch verträgt, usw.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, zu berücksichtigen, dass es nicht nur die Chemotherapie als Therapiemöglichkeit gibt, sondern dass darüber hinaus auch durchaus Radiotherapie möglich ist, dass man mit Target at Agents arbeiten kann, dass die endokrine Therapie als durchaus sehr gut verträgliche Therapie in Betracht zu ziehen ist usw. Das heißt, man muss hier patientenindividuell behandeln.

Professor Forsting hat das kürzlich auf einem Symposium beim Deutschen Krebskongress schön ausgedrückt. Er hat gesagt: In der Adjuvanz und in der Neoadjuvanz gibt es klare Schemata, normative Verfahren; für den Arzt/Therapeuten ist das im Grunde das Gesellenstück. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms, gerade wenn es fortgeschritten ist, ist dagegen das Meisterstück. – Das ist genau das, womit wir uns heute befassen wollen.

Dass in dieser Situation ein hoher medizinischer Bedarf besteht, zeigt sich unter anderem daran, dass sehr häufig Medikamente off-label eingesetzt werden – sei es in anderen Dosierungen, sei es in Kombination, seien es Präparate, die primär nicht für die Behandlung von Brustkrebs zugelassen sind.

Man hat keine Evidenz, man hat keine standardisierten Therapien. Aufgrund dessen wurde die EMBRACE-Studie, die dem Dossier von Eisai zugrunde liegt, so durchgeführt wie dargestellt, das heißt, man hat als patientenrelevanten Endpunkt das Gesamtüberleben gewählt, und man hat versucht, die Therapie im Vergleichsarm möglichst realitätsnah zu gestalten. Da es keinen Standard gibt, hat man den Ärzten erlaubt, die Therapie der Wahl einzusetzen. Das heißt, die Hürde, die Eribulin beim Vergleich nehmen musste, ist die höchstmögliche: Der Arzt konnte – in Zusammenarbeit mit der betroffenen Patientin – entscheiden, welches in ihrem Fall und in der jeweiligen Situation die bestgeeignete Therapie ist.

In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden – das ist für die weitere Diskussion wichtig –, dass in dieser Studie Patienten in der dritten bis einschließlich sechsten Linie beobachtet wurden, das heißt über mehrere Linien hinweg. Die Therapien, die zum Einsatz kamen, waren in der jeweiligen Situation zum jeweiligen Zeitpunkt die bestgeeigneten. Es kann aber durchaus sein, dass die Patientin im weiteren Therapieverlauf noch eine andere Therapie erhalten hat oder dass sie, umgekehrt, vielleicht vorher mit einer anderen Therapie behandelt worden war.

Da diese Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen konnte, die klinisch relevant und signifikant war, erfolgte mit nur einer Studie – ebendieser Pivotalstudie – die Zulassung in den USA, in Europa, Japan, Singapur und der Schweiz. Das heißt, diese Studie ist die erste und bisher einzige Studie, die zeigen konnte, dass mit einer Monochemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden kann.

Dass eine Studie ausreichend ist, um auch in diesem Verfahren als Beleg zu gelten, zeigt die Tatsache, dass die EMA diese Studie als Grundlage der Zulassung anerkannt hat; das ist in den „Points to consider“ auch so erwähnt. Darauf bezieht sich auch das IQWiG im Zusammenhang mit der Unterscheidung zwischen einem Hinweis und einem Beleg. Das heißt, diese Studie muss als Beleg gewertet werden.

Zu Punkt 2: Bezüglich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss festgehalten werden, dass die Definition, wie sie vom IQWiG vorgelegt wurde, nicht dem entspricht, was der G-BA ursprünglich formuliert hat. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: eine „patientenindividuell bestimmte Chemotherapie“ – das entspricht, wie eben ausgeführt, der Praxis –, aber „unter Verwendung der Wirkstoffe ...“, und dann wurden verschiedene Monochemotherapien genannt. Das darf unseres Erachtens und auch gemäß den Leitlinien aber wohl kaum ausschließlich verstanden werden.

Erstens gibt es keine Evidenz dafür, dass die eine Therapie wirkt und die andere nicht. Auch die Leitlinien enthalten hier keine Vorgaben.

Zweitens. Wenn Gemcitabin ausgeschlossen werden soll, weil es von der Evidenz her hauptsächlich für die Polychemotherapie geeignet ist, warum findet sich dann in der Aufzählung der Monotherapien 5-FU wieder?

Drittens zeigen die Daten, die wir in der Stellungnahme vorgelegt haben, dass auch Medikamente, die nicht zugelassen sind, bei dieser Indikation eingesetzt werden; das ist Versorgungsrealität. Das ist einfach dem geschuldet, dass es nichts gibt. Wenn das, was als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert ist, ausschließlich gemeint wäre, wenn wir nur diese Medikamente wählen dürften, würde das bedeuten, dass die Patienten spätestens ab der vierten Linie nicht mehr behandelt werden sollten; denn es sind ja nur vier Präparate genannt. Denjenigen Patienten, die schon mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt sind – also für eine solche Therapie nicht mehr infrage kommen –, könnte man für die dritte Linie überhaupt keine Therapie mehr anbieten. Die Zulassung für Eribulin – das ist das, was bewertet werden soll – gilt aber ab der dritten Linie aufwärts, und es ist nicht selten, dass Patienten sieben und mehr Chemotherapien hintereinander erhalten.

Auch die vorgenommene Post-hoc-Unterteilung ist nicht sinnvoll. Die Gegenüberstellung dieser beiden Gruppen – Patienten, für die Vinorelbin, Capecitabin oder 5-FU geeignet ist, bzw. Patienten, für die Anthrazyklin und Taxan geeignet sind – macht, weil verschiedene Linien beobachtet werden, überhaupt keinen Sinn. Wann welche Patientin welche Substanz erhält, lässt sich überhaupt nicht definieren. Die Therapie wurde, wie gesagt, individuell zu einem bestimmten Zeitpunkt für eine bestimmte Linie, in der die Patientin zufällig war, festgelegt. Retrospektiv lässt sich nicht sagen, welche Patientin was erhalten hat. Daraus lässt sich also keine irgendwie geartete Eignung ableiten. Das entspricht auch nicht den Leitlinien. Dort ist so etwas bewusst nicht aufgeführt; denn es gibt keine Evidenz dafür. Die Therapie erfolgt vielmehr patientenindividuell. Entsprechend war dies auch im Protokoll nicht so vorgegeben.

Rein datengetriebene Post-hoc-Analysen sind auch insofern kritisch zu bewerten, als dass sie zu falschen Ergebnissen führen können. Das ist zum Beispiel gegeben, wenn Sie den EPAR anschauen. Die EMA hat bei der Zulassung natürlich sehr genau angeschaut, ob es Unterschiede gibt

zwischen Patienten, die vorbehandelt waren und gegen eine der Substanzen – seien es Taxane, Anthrazykline oder Vinorelbin – refraktär waren, und solchen, die es nicht waren. Man hat gesehen – das ist im EPAR auch aufgeführt –, dass die Patienten, für die eine solche Therapie nicht mehr geeignet ist, eher schlechter ansprechen; logischerweise, weil der Tumor resistent geworden ist. Weil die Post-hoc-Analyse datengetrieben war – nur ausgehend von dem, was die Patientin in der spezifischen Situation gerade erhalten hat –, widerspricht ihr Ergebnis dem, was die Datenlage der Studie hergibt, und ist deswegen abzulehnen.

Als letzten Punkt möchte ich auf die Verträglichkeit eingehen – das wurde in der Dossierbewertung des IQWiG mit dem zweifelhaften Begriff „Schaden“ belegt.

Zunächst einmal ist zu sagen: Zulassungsbehörden haben immer die Abwägung zwischen Risiko und Benefit für den Patienten zu treffen. Durch die Zulassung ist die Verträglichkeit belegt. Das ist in dem Dossier, das wir eingereicht haben, auch detailliert dargestellt.

Des Weiteren ist zu sagen: Wenn man den EPAR zur Hand nimmt, muss man konstatieren, dass Eribulin ein etabliertes Verträglichkeitsprofil hat. Es handelt sich zwar um eine neue Substanz, eine neue Substanzklasse; aber das Ziel – das sind die Spindeln, die für die Zellteilung wichtig sind, die Tubuline – ist etabliert. Es gibt andere Substanzen, die auf diese Weise gegen die Zellteilung wirken, beispielsweise Taxane und Vincaalkaloide.

Drittens muss die Expositionszeit berücksichtigt werden. Die EMA sagt ganz klar – das ist im EPAR auch so dargestellt –: Allein die Tatsache, dass Eribulin fast doppelt so lange gegeben werden konnte wie die aus Sicht des Arztes bestmögliche Therapie im Vergleichsarm, zeigt, dass eine Wirksamkeit vorhanden sein und eine gute Verträglichkeit gegeben sein muss. Bei Dosisreduktionen, Dosisverzögerungen, Dosisunterbrechungen oder Therapieabbrüchen gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen; das war im Vergleichsarm und im Eribulin-Arm absolut gleich. Man muss also konstatieren, dass trotz längerer Expositionsdauer die Verträglichkeit eigentlich nicht schlechter sein kann als unter den Vergleichstherapien gesamthaft.

Nun wurde die Neutropenie Grad 3/Grad 4 herausgegriffen und moniert, sie sei deutlich häufiger als im TPC-Arm aufgetreten; deswegen sei Eribulin weniger verträglich. Mit solchen Schlussfolgerungen muss man sehr vorsichtig sein. Im Vergleichsarm werden nämlich verschiedene Substanzen gesamthaft angeschaut. Ein ganz einfaches Beispiel: Nehmen wir an, unter Eribulin tritt bei 20 Prozent der Patienten eine schwere Neutropenie auf. Außerdem nehmen wir an, der Vergleichsarm enthält zwei Substanzen: 10 Patienten bekommen Taxan; bei 20 Prozent der Patienten tritt die hierfür typische Neutropenie auf. Die anderen 10 Patienten bekommen Capecitabin; ebenfalls bei 20 Prozent dieser Patienten tritt beispielsweise das Hand-Fuß-Syndrom auf. Wenn man die Fälle summiert, führt das dazu, dass die Effekte verdünnt werden: Im gesamten Vergleichsarm tritt nur noch bei 10 Prozent der Patienten eine Neutropenie auf und nur noch bei 10 Prozent das Hand-Fuß-Syndrom. Das ist das, was der Statistiker Regression to the Mean nennt. – Diesen Effekt bekommen Sie, wenn Sie einzelne Symptome herausgreifen.

Üblicherweise vergleicht man nicht gegen verschiedene Therapien gleichzeitig; insofern ist die EMBRACE-Studie ungewöhnlich; das möchte ich herausarbeiten. Hier wurde nicht, wie man es sonst kennt, mit einer Einzeltherapie verglichen, sondern mit verschiedenen. Das heißt, in Bezug auf die einzelnen Symptome wird der Effekt verdünnt. Daher ist es nicht statthaft, einzelne Symptome herauszugreifen.

Wenn man die Zahl der Neutropenien anschaut, muss man wissen: Neutropenien sind bekannte Nebenwirkungen dieser etablierten Substanzen. Neutropenien bringen viele Chemotherapeutika mit sich, und die Ärzte sind gewohnt, damit umzugehen. Das sieht man auch daran, dass der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von Neutropenien bei unter 1 Prozent lag. Man kann damit umgehen, und man soll auch damit umgehen.

Im Protokoll der EMBRACE-Studie war vorgesehen, dass bei schweren, anhaltenden Neutropenien entweder die Dosis reduziert oder ausgesetzt wird oder die Therapie abgebrochen werden soll. Wären schwere, patientenrelevante Neutropenien häufiger als im Vergleichsarm aufgetreten, hätte sich das bei Dosisreduktionen, Dosisunterbrechungen oder Therapieabbrüchen widerspiegeln müssen. Hier waren aber keine Unterschiede zu sehen. Damit ist der Nachweis

erbracht: Diese Laborwerte lagen zwar vor, beeinflussten das klinische Handeln des Arztes aber selten.

Zusammengefasst kann man also sagen, dass die EMBRACE-Studie mit Eribulin zeigen konnte, dass ein patientenrelevanter Endpunkt, nämlich das Gesamtüberleben, erreicht werden konnte. Man hat eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von knapp drei Monaten erzielt. Das mag sich nach wenig anhören. Patienten im TPC-Arm, die nur noch zehn Monate zu leben hatten, wären drei Monate mehr aber wichtig gewesen. Die Patienten haben durchaus noch Ziele, beispielsweise wollen sie noch sehen, wie die Tochter die Schule abschließt oder dergleichen. Drei zusätzliche Monate können Patienten in dieser Situation viel bedeuten.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde erreicht, ohne dass man im Vergleich zur bestmöglichen Therapie nach Wahl des Arztes massive Einbußen bei der Verträglichkeit in Kauf nehmen musste. Daher sind wir der Meinung, dass ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen erbracht werden konnte.

Wir halten es aus den genannten Gründen nicht für statthaft, die Studie zu slicen. Schlösse man bestimmte Therapien aus, würde die Wirklichkeit verzerrt. Die EMBRACE-Studie ist so gemacht, dass sie die Wirklichkeit abbildet. Die eingesetzten Medikamente sind alle im Vergleichsarm enthalten. Das sollte letztendlich für eine realistische Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen werden. Mit diesen Worten möchte ich schließen. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für diese Ausführungen, Herr Hübschen. – Wir behandeln dann auch gleich Punkt 2 mit:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ich würde zunächst an die Vertreter der anderen Pharmafirmen gerichtet fragen: Wollen Sie das ergänzen? Gibt es vonseiten von Roche, Bristol-Myers Squibb, Celgene Ergänzungen? – Keine Ergänzungen. Dann frage ich Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Vielleicht kann ich das kurz um zwei Punkte ergänzen. Das Mammakarzinom ist verglichen mit allen anderen soliden Tumoren ein ganz ungewöhnlicher Tumor. Es gibt keinen soliden Tumor, bei dem für die metastasierte Situation so viele Medikamente zur Verfügung stehen – das ist eigentlich eine Luxusituation –: Wir haben die endokrine Therapie. Die gezielte Therapie wird in der Regel zuerst eingesetzt, weil sie besser verträglich ist. Bei den Chemotherapien gibt es für das metastasierte Stadium, die fortgeschrittene Erkrankung, heute zehn verschiedene Optionen – die meisten sind auch zugelassen –: Es gibt drei Taxane, drei Anthrazykline, Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin und 5-FU.

Das Besondere ist – deswegen haben wir uns involviert –, dass keines der Medikamente, die ich nach Anthrazyklinen und Taxanen aufgezählt habe, die Überlebenszeit verlängert. Nach allem, was bisher getestet wurde, kann man sagen, dass Anthrazykline und Taxane die Überlebenszeit verlängern, aber nur, wenn man sie früh einsetzt. Da die meisten heute adjuvant oder früh eingesetzt werden, sind sie zum Teil nicht mehr verfügbar. Die sogenannte Retherapie damit – wir haben sie beim Prostatakarzinom diskutiert – führte in keiner Studie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Das heißt, wir sind beim Mammakarzinom in einer palliativ-typischen Situation. Wir diskutieren mit den Frauen: Was ist das Ziel der Behandlung? Symptomlinderung. Wir müssen aber kritisch sagen: Wenn Anthrazykline/Taxane eingesetzt worden war, können wir mit keinem guten Argument behaupten, dass wir die Lebenszeit noch verlängern. Wir können andere Ziele erreichen, aber keine Verlängerung der Lebenszeit. Deswegen finde ich es korrekt, dass man in der Eribulin-Studie den Ärzten freigestellt hat, mit der Patientin zu entscheiden: Was soll gemacht werden, was ist das Ziel? Eine Patientin, die unter Taxan schreckliche Erfahrungen gemacht hat – dass ihr Haare und Nägel

ausgefallen sind –, wird Taxan nicht noch einmal wollen, auch wenn diese Retherapie möglich wäre. Wer unter Anthrazyklin wegen einer Neutropenie Fieber bekommen hat, wird nicht wieder Anthrazyklin wollen. Wer es perfekt vertragen hat, wird sagen: Jawohl, hat gut gewirkt, damit bin ich zurechtgekommen, machen wir noch einmal.

Wir haben in den Registern nachgeschaut: Es gibt nach der Vortherapie mit Anthrazyklin oder Taxan in der Tat keinen Standard. Die Kollegen setzen mehr als zehn verschiedene Sequenzen der Reihe nach ein, jeder wie ihm möglich und sehr patientenadaptiert. Eribulin sticht insofern heraus, als dass es die Lebenszeit verlängert. Das ist zugegebenermaßen die erste Studie; allerdings wurde mit einem Pool von anderen Optionen verglichen – was nach unserer Meinung in der klinischen Praxis genau so gehandhabt wird. Deswegen finde ich, dass mit der Aufspaltung in sechs verschiedene Therapien eine künstliche Vergleichstherapie konstruiert wird, die nicht der Realität entspricht. Ähnlich haben wir es beim Prostatakarzinom diskutiert. Diese Retherapien sind nicht gut definiert und entsprechen nicht der Realität.

Ein kritischer Punkt für uns ist – bei Cabazitaxel haben wir es vor zwei Wochen diskutiert –: Wenn ein neues Medikament die Lebenszeit verlängert, muss man mit den Patientinnen diskutieren können, welchen Preis sie dafür zu zahlen bereit sind. Das heißt, wir würden uns einen Algorithmus wünschen – das wäre vom IQWiG zu erarbeiten –, mit dem wir den Nutzen – die Verlängerung der Überlebenszeit – gegen den potenziellen Schaden – die von der Patientin zu ertragenden Nebenwirkungen – aufrechnen können. Das ist intransparent. Sie müssten sich – wir können das gerne gemeinsam machen – hinsetzen und überlegen, wie man Nutzen und Schaden gegeneinander aufrechnen kann.

In der Abwägung kommen wir zu dem Schluss: Eribulin ist ein wichtiges neues Medikament. Man kann der Patientin endlich sagen: Damit haben wir eine Chance, die Lebenszeit zu verlängern; das geht mit keinem anderen Medikament. Was uns fehlt, ist eine Aufrechnung im Hinblick auf die Lebensqualität. Da würden wir uns, wie gesagt, einen Algorithmus, eine Methodik wünschen, auch um für andere Medikamente Nutzen und Schaden gegeneinander abwägen zu können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann würde ich gerne fragen, ob jemand von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft dazu Stellung nehmen möchte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ):

Wir wollen zu den Vergleichstherapien, zu den Endpunkten und dann zur Bewertung des Zusatznutzens Stellung nehmen.

Zunächst: Wir finden es bedauerlich, dass es nur diese eine Studie als Zulassungsstudie gibt und diese noch nicht durch eine andere Studie erhärtet worden ist.

Die Vergleichstherapien, die hier als Behandlungen nach Wahl des Arztes gewählt wurden, halten wir für adäquat. Das spiegelt die Alltagspraxis wider, in der eben individuell bei den Patienten ausgesucht wird, was angewendet werden muss. Zumindest in der Publikation haben wir nicht gefunden, wie stringent die Vergleichstherapien durchgeführt wurden. Auch über die Dosisintensitäten in der Vergleichstherapie wurde nicht berichtet. Ich weiß nicht, inwieweit das aus dem Dossier hervorgeht. Aber insgesamt ist die Vergleichstherapie für uns adäquat.

Den Ansatz vom IQWiG, die Bewertung post hoc nach definierten Gruppen vorzunehmen, halten wir für problematisch, da es zwangsläufig die Power der Studie vermindert und das Ergebnis hierdurch eher negativ werden kann. Die Gruppe, die für Anthrazykline oder Taxane nicht geeignet ist, ist nicht klar definiert. In der IQWiG-Bewertung wurden offenbar alle Patientinnen, die Anthrazykline oder Taxane nicht erhalten sollten, als Patienten definiert, die das nicht erhalten konnten, was ein Unterschied ist. Häufig möchte man das Anthrazyklin erst einmal nicht geben, beispielsweise weil die Patienten vielleicht kardial ein Risiko haben oder schon einen Teil der kumulativen Höchstdosis erhalten haben, weil man es sich vielleicht für die letzte Linie aufheben möchte. Man gibt es jetzt nicht, aber man möchte es noch haben. Das heißt, eine Patientin hat es noch nicht erhalten, aber sie könnte

es gegebenenfalls später erhalten. Die Gruppen sind nicht scharf definiert. Deswegen können wir dieser Unterteilung nicht folgen.

Wir halten es für problematisch, den Zusatznutzen, der im Überleben gefunden wurde, für Patienten zu nehmen, die Taxane oder Anthrazykline nicht mehr erhalten konnten. Die Studie war hierauf nicht ausgelegt, die Gruppenzuordnung ist nicht klar definiert. Wir sind der Meinung, dass die Gesamtgruppe bewertet werden müsste. Das andere wäre Hypothesenbildung.

Zu den Endpunkten. Der Endpunkt „Überleben“ ist mit „Lebensqualität“ natürlich einer der relevantesten; vielleicht muss man das so einschränken. Die Verlängerung um 2,5 Monate wird von den Patientinnen als relevant angesehen. Das zu dem einen Endpunkt. Das Nächste ist der Endpunkt „Lebensqualität“. Dieser fehlt. Es gibt keinerlei Daten zur Lebensqualität. Darin sehen wir eine erhebliche Minderung der Studienaussage.

Die Toxizität ist im Eribulin-Arm eindeutig höher. Da ist vor allem die Hämatotoxizität, auch mit Komplikationen: neutropenes Fieber 5 Prozent versus 2 Prozent im Kontrollarm. Das führte nicht zu einer Zunahme von katastrophalen Nebenwirkungen; die schweren unerwünschten Nebenwirkungen waren nicht höher. Aber es ist eine höhere Hämatotoxizität da. Gravierender für die Frauen ist vielleicht noch die Neurotoxizität, die eindeutig höher war. Selbst in der Untergruppe „Vergleich mit Taxan“ war ein Trend über eine höhere Toxizität zu sehen. Da sind dann eben auch schwere Nebenwirkungen, Grad-4-Neurotoxizität, dabei. Diese liegt zwar nur bei 0,5 Prozent, aber immerhin, das bedeutet Invalidisierung. Es besteht also auch bei schweren Toxizitäten, die lange anhalten, ein beträchtlicher Unterschied. Dazu kommt, dass die Asthenie, die Fatigue und auch die Arthralgien im Eribulin-Arm höher waren, was unserer Meinung nach Einfluss haben kann. Wir wissen es nicht, mangels Daten. Es dürfte aber Einfluss auf die Lebensqualität haben.

Zur Bemessung des Zusatznutzens im IQWiG-Papier. Wir halten die Auswertung, die gemäß der Festlegung nach 411 Todesfällen, also nach 54 Prozent der Todesfälle, prädefiniert war, für adäquat. Den späteren, post hoc eingefügten Messpunkt nach 75 Prozent der Todesfälle halten wir für nachrangig für die Bewertung des Nutzens.

Zusammenfassend ist für uns das entscheidende Manko der Zulassungsstudie das Fehlen einer Lebensqualitätsanalyse. Letztlich wurde hier eine stringent dosierte und toxischere experimentelle Therapie mit einer pragmatischen Alltagstherapie verglichen, die weniger toxisch war. Bei der Auswahl der Alltagstherapie werden in der Regel auch die Lebensqualitäts Gesichtspunkte und die individuellen Punkte berücksichtigt. Man versucht, bei diesen intensiv vorbehandelten und oft therapiemüden Patientinnen auch die Toxizität zu begrenzen. Hier haben wir nicht nur den Vergleich von Substanzen, sondern auch den Vergleich von unterschiedlichen Prinzipien, nämlich einer hohen Therapieintensität versus einer niedrigeren Therapieintensität in einer hochpalliativen Situation. Wenn die Toxizität gleich wäre, wäre das etwas anderes. Hier ist die Toxizität in der höheren Therapieintensität eben auch höher.

Dann lässt der Vergleich ohne Lebensqualitätsdaten die Frage offen, ob eine moderate Lebenszeitverlängerung mit einer eventuell deutlichen Lebensqualitätsminderung erkaufte wurde. Andererseits wissen wir auch nicht, ob der Nutzen überwiegt. Umgekehrt könnte man auch fragen, ob dann, wenn man die Substanz mit einer voll ausdosierten Vergleichssubstanz verglichen hätte, der Überlebensvorteil noch da wäre.

Zusammenfassend sehen wir einen Anhalt für einen Zusatznutzen im Endpunkt Überleben für die Gesamtgruppe und nicht nur, wie das IQWiG, in der bewerteten Subgruppe. Auf der anderen Seite stimmen wir bei fehlenden Lebensqualitätsdaten der Schlussfolgerung zu, dass der Zusatznutzen insgesamt nicht belegt ist, weil möglicherweise die höhere Toxizität durch Einschränkung der Lebensqualität den hier gesehenen Hinweis auf eine Lebenszeitverlängerung aufwiegt. Das können wir so nicht entscheiden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Dr. Spehn. – Herr Hübschen direkt dazu?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ja, ich möchte dazu ganz kurz kommentieren. Wir haben im Dossier natürlich offengelegt, dass die Lebensqualitätsdaten nicht vorliegen. Es gibt einen Grund, warum man das in diese Studie nicht gut einbauen konnte: Dies war aufgrund der vielen Vergleichstherapien eine offene Studie. Man musste gegen sehr viele Vergleichstherapien vergleichen. Diese haben ein unterschiedliches Toxizitätsprofil. Die Befürchtung war, dass man bei einem solchen Design mit nicht konklusiven Daten endet. Ich kann aber vielleicht ein bisschen Hoffnung machen: Mit der jetzt laufenden Studie EMBRACE II – das ist ein Direktvergleich gegen Xeloda® – werden diese Daten im Direktvergleich gegen ein etabliertes Medikament in einer früheren Phase erhoben. Wir sind zudem bemüht, jetzt diese Daten in der Forschung unter realen Bedingungen in Zusammenarbeit mit verschiedenen Gesellschaften zu erheben. Ich glaube, das sind Daten, die hilfreich sein können.

In Bezug auf die Toxizität möchte ich jedoch anfügen: Es besteht, wenn man Einzelsymptome betrachtet, die Gefahr, dass man zu einer Überschätzung kommt, da man verschiedene Verträglichkeits- und Toxizitätsprofile im Vergleichsarm hat. Deswegen: Wenn es auf Symptomebene runtergeht, ist das Verzerrungspotenzial der Studie relativ hoch. Das haben wir im Dossier auch ausgeführt. Wenn es darum geht, zu klären, welche klinischen Konsequenzen das hatte, dann ist Verlässlichkeit da. Die klinischen Konsequenzen sind ja: Was sind Therapieabbrüche? Was sind Dosisreduktionen? Was sind Dosisunterbrechungen? Und da, noch einmal, gab es keine Unterschiede zwischen den Armen.

Die Auswertung einzelner Toxizitäten ist dadurch schwierig, dass man verschiedene Verträglichkeitsprofile und Toxizitätsprofile im Vergleichsarm hat. Das ist genau das, was ich anfangs erklärt habe – ich führe es gerne noch einmal aus –: Bei beispielsweise 10 Patienten mit Taxan-Therapie und 10 Patienten mit Capecitabin-Therapie im Vergleichsarm haben jeweils 20 Prozent eine Haupttox: bei Taxan wären das 2 Patienten mit Neutropenie und bei Capecitabin wären es auch 2 Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom. Wenn man diese aber zusammennimmt, hat man insgesamt 20 Patienten, aber darunter 2 Patienten mit einer Neutropenie und 2 Patienten mit einem Hand-Fuß-Syndrom. Das sind jetzt jeweils nur noch 10 Prozent. Deswegen kann man bei diesem Studiendesign – das ist neu und, wie ich denke, gewöhnungsbedürftig – nicht die Inzidenz der einzelnen Symptomkomplexe in den einzelnen Organen direkt miteinander vergleichen. Das ist nicht zielführend, das ist verzerrend.

Vor dem Hintergrund kann man, wie ich denke und wie im Dossier dargelegt, ganz klar konstatieren: Die Haupttoxizitäten sind die Neutropenie, die hämatologischen Nebenwirkungen; das ist keine Frage. Die Neuropathie als für die Patienten sehr relevanter Endpunkt ist auf jeden Fall gegeben und war, wie Sie eben richtig angeführt haben, der Hauptabbruchsgrund in dieser Studie. Circa 5 Prozent der Patienten haben gesagt, sie möchten diese Medikation nicht weiter fortführen. Man muss aber auch anführen, dass in dieser Studie auch Patienten eingeschlossen wurden, weil das eben auch der Realität entspricht, die vorbestehende Neuropathien Grad 2 hatten. Eines der Vorkriterien war ja, dass sie mit Taxan vorbehandelt worden sein mussten; das heißt, diese Patienten haben realistischlicherweise sehr häufig schon vorbestehend Neuropathien.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie darauf reagieren, Herr Spohn?

Herr Dr. Spohn (AkdÄ):

Wir haben schon gesagt, dass netto die Toxizität größer war. Genau wie beim fraglichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben, wo die Gesamtgruppe betrachtet wird, muss man sich diese unseres Erachtens auch für die Toxizität ansehen. Da waren die Grad-3-Nebenwirkungen eben höher und die Grad-4-Nebenwirkungen auch deutlich höher. Das zieht sich durch die meisten Toxizitäten durch. Das ist da.

Der andere Punkt ist das Fehlen der Lebensqualitätsdaten; das ist ein großes Manko. Andere haben es vorgemacht: Tannock beim Prostatakarzinom, Jones beim Mammakarzinom. Dort hat man 2007 und 2005 genau das gemacht, nämlich hochdosiertes Docetaxel versus konventionell dosiertes Paclitaxel verglichen. Da gab es auch einen Überlebensvorteil. Die haben aber einen

Lebensqualitätsbogen eingebracht. Wir haben nicht verstanden – das interessiert uns –, warum das bei dieser Patientenpopulation, die in einer hochpalliativen Situation ist, nicht erfolgt, wenn man das in einer anderen Gruppe eine Therapiestufe früher schon gemacht hat.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Wenn ich das ganz kurz anfügen darf: Es handelt sich bei dieser Studie eben um einen Vergleich von einer Substanz gegen verschiedene Substanzen. Das, was Sie angeführt haben, ist ein Vergleich einer Substanz gegen eine andere. Das werden wir, wie gesagt, bei der Zweitstudie auch machen; sie ist unterwegs. Da kann man das tun. Es ist methodologisch leider schwierig. Deswegen wurde darauf verzichtet. Das müssen wir einfach hinnehmen. Wir haben diese Daten nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Herr Mehlig, wollten Sie etwas ergänzend sagen? – Nein. Dann Herr Ruof.

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Vielleicht ganz kurz ein etwas allgemeinerer Kommentar zu diesem Lebensqualitätsfragebogen. Natürlich ist die Relevanz von Lebensqualitätsfragebögen in diesen Studien entscheidend. Da besteht ohne Zweifel Nachholbedarf. Ich will zum Beispiel auf die Diskussion in UK hinweisen, wo man vom qualitätsadjustierten Lebensjahr ausgeht. In diese Richtung gehen wir ja jetzt. Wir haben auf der einen Seite Overall Survival, sagen aber, wir müssen es an der Lebensqualität adjustieren. Von der metrischen Situation her ist es natürlich unterschiedlich, das heißt, Lebensqualität ist schwieriger messbar, schwieriger fassbar als ein Outcome wie OS. Das heißt, man muss berücksichtigen, dass einfach methodische Probleme vorhanden sind und dass, so wünschenswert diese Daten sind, verschiedene Dimensionen aufeinandertreffen. Trotzdem muss man das machen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Aber hier geht es ja um eine Nutzen-Risiko-Abwägung.

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Die Lebensqualitätsabschätzung beinhaltet – das ist ja die Aussage – als einen Aspekt den Impact von Nebenwirkungen und als einen anderen Aspekt den positiven Impact von Wirkungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Spehn noch einmal? – Nein. Dann will ich dem vfa die Gelegenheit geben, ergänzend etwas zu sagen. Danach beginnen wir mit der Fragerunde. Herr Dintsios oder Herr Thom, wer will etwas dazu sagen? – Bitte, Herr Thom.

Herr Dr. Thom (vfa):

Vielleicht einen Aspekt. Die Neutropenie ist ein Laborparameter. In der Vergangenheit haben wir erlebt, dass das IQWiG Laborparameter bei der Nutzendiskussion nicht berücksichtigt hat, weil es nicht patientenrelevant sei. Was wir hier sehen, ist, dass die Neutropenie als Laborparameter, wenn es um die Verträglichkeit, also den Schaden geht, sehr wohl herangezogen wird. Das ist eine Inkonsistenz, die wir uns so nicht ganz erklären können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser hat jetzt das Wort.

Herr Dr. Kaiser:

Vielen Dank, Herr Hess. – Ich habe einige Anmerkungen. Vielleicht kann ich ja direkt mit diesem Punkt anfangen, weil der auch von der Firma Eisai angebracht wurde. Wir haben in unserer Dossierbewertung nicht eine Auflistung von Neutropenien gemacht; das ist völlig irreführend

dargestellt. Vielmehr hat die Firma Eisai in ihrem Dossier Aussagen zu Neutropenien getroffen. Was wir in unserer Dossierbewertung sagen, ist, dass das, was die Firma Eisai hier einzeln dargestellt hat, nämlich gegenüber einer Substanzgruppe, für eine Nutzenbewertung von Eribulin schlicht und einfach nicht geeignet ist. Das ist die Aussage. Insofern sind sowohl die Einlassungen von Herrn Hübschen als auch von Herrn Throm an dieser Stelle einfach irreführend.

Herr Hübschen, wenn ich höre, dass Sie sagen, dass aufgrund des Studiendesigns, weil es einen Mix von Therapien gab, eine Abschätzung bezüglich der Nebenwirkungen relativ schwierig ist, dann frage ich mich natürlich: Wie soll denn diese Studie für die vom Gesetzgeber geforderte Abwägung von Nutzen gegenüber Schaden hier in der Zusatznutzenbewertung geeignet sein? Ich glaube, gerade das, was Sie eben gesagt haben, liefert das Argument dafür, dass man sich anschauen muss, wie Eribulin gegenüber den einzelnen Therapien abschneidet, wie immer man das dann auch zusammenfassend interpretiert.

Sie haben auch irreführend dargestellt, dass das eine datengetriebene und Post-hoc-Analyse gewesen wäre. Wir haben doch überhaupt keine individuellen Patientendaten. Sie haben diese Analysen im Studienbericht. Diese Analysen hatten Sie in der Studie geplant. Wir haben diese, im Gegensatz zu Ihnen, in unserer Bewertung wiedergegeben. Es finden sich im Studienbericht auch Analysen zu unerwünschten Ereignissen, leider aber immer jeweils nur gegen die Gesamtgruppe von Eribulin. Damit haben Sie einen Randomisierungsbruch. Das heißt, wenn Sie die Analysen für die unerwünschten Ereignisse so durchgeführt hätten, wie Sie sie im Studienbericht für das Gesamtüberleben gemacht hätten, könnte man sich ein ganz anderes Bild verschaffen.

Zur Diskussion von Verträglichkeit: Ich glaube, man sollte in einer Situation, in der mehr als doppelt so häufig schwere Ereignisse des Grades 3 bis 4 auftreten, nicht von Verträglichkeit sprechen; vielmehr ist hier der Schadenbegriff mit Blick auf die Patientinnen sehr wohl angebracht. Sie brauchen gar nicht auf Einzelsymptomebene zu gehen, sondern Sie können genau bei diesen zusammenfassenden Analysen bleiben. Es wäre sehr wünschenswert gewesen, wenn Sie die Analysen für die einzelnen Therapien vorgelegt hätten. Es ist sehr schade, dass Sie das trotz der Anregung in der Dossierbewertung auch in den jetzigen Stellungnahmen nicht gemacht haben, obwohl Sie andere Dinge dargestellt haben. Hier fehlen nach wie vor wichtige Daten, die Sie hätten liefern können.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapien muss man sagen: Gemcitabin in der Monotherapie ist bezüglich des Gesamtüberlebens sicherlich nicht sehr erfolgreich, um es einmal so auszudrücken. Ob das also wirklich eine geeignete Therapie ist, auch wenn das in der Studie so durchgeführt wurde, mag dahingestellt sein. Sie sind dann aber in der Umsetzung nicht konsequent. Wenn Sie nämlich in Ihrer eigenen Dossierbewertung von Monochemotherapie sprechen, dann müssen Sie doch damit umgehen, dass Sie in Ihrer Studie nicht nur Chemotherapien untersucht haben. Das haben Sie auch in Ihren Dossierbewertungen nicht gemacht. Also selbst, wenn Sie sagen, das mit den Therapien, die dort genannt seien, und mit den Wirkstoffen sei ein Missverständnis gewesen, Gemcitabin hätte man berücksichtigen können, so haben Sie doch den Punkt, dass Sie nicht nur Chemotherapien, sondern auch andere Therapien beurteilt haben, überhaupt nicht adressiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer möchte gerne dazu Stellung nehmen? – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai):

Vielen Dank, Herr Dr. Kaiser. Den letzten Punkt aufgreifend möchte ich sagen: Hormontherapien hatten in der EMBRACE-Studie einen Anteil von, wenn ich mich richtig erinnere, 4 Prozent; alles andere waren Monochemotherapien. Bei der TPC waren die Möglichkeiten viel breiter gefasst: Es waren auch Biologicals möglich, die für die Krebstherapie zugelassen sind, es war Radiotherapie möglich, es war auch supportive Therapie möglich; das hat Herr Dr. Hübschen eingangs ausgeführt. Tatsächlich wurde in der EMBRACE-Studie als Therapie nach Wahl des Arztes in Absprache mit der Patientin jedoch praktisch ausschließlich Chemotherapie verabreicht.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich darf vielleicht noch einmal zurückgehen. Herr Kaiser, was Sie meinen, wo wir das explizit dargestellt haben, das war nicht zur Neutropenie, sondern zur Neuropathie; denn das ist der patientenrelevante Endpunkt.

Natürlich stellt man, wenn man Laborparameter berücksichtigt, aufseiten von Eribulin eine deutlich höhere Inzidenz dieser Grad-3-/Grad-4-Ereignisse fest. Wenn man hinterfragt, ob das per se patientenrelevant ist, kann es sein, dass das wieder herausfällt.

Bezüglich der Verträglichkeit in den Einzelvergleich zu gehen, macht keinen Sinn. Noch einmal: Es gab keinen Parameter, keinen Algorithmus, der dem Arzt vorgegeben hätte, welcher Patient wie behandelt werden soll. Das heißt, die Patienten unterscheiden sich wahrscheinlich nicht grundsätzlich voneinander, und die Wirkung, die das Medikament im Körper entfaltet, ist immer die gleiche: Das ist ein Gift, das die Zellteilung verhindert. Das wird bei allen Patienten gleichermaßen so sein.

Post hoc die Gesamtpopulation von Eribulin aufzusplitten, würde zu nichts führen. Wenn man Einzelvergleiche gegen die Medikamente in dieser Studie vornimmt, hat man das Dilemma, dass die angeschauten Gruppen recht klein werden. Dann wird es ganz schwer, Aussagen zu treffen; die Aussagen könnten allenfalls hypothetisch sein. Im Anthrazyklin-Arm beispielsweise waren 24 Patienten, im Taxan-Arm 38. Die meisten Patienten – knapp über 60 – waren im Vinorelbin-Arm. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen zählen solche, die bei über 10 Prozent der Patienten auftreten. Wenn man nicht einmal 100 Patienten betrachtet, ist es unwahrscheinlich, dass man die Nebenwirkungen alle erfasst. Was für Aussagen sollte man da machen?

Man kann das nur – getriggert – als Anhaltspunkt nehmen. Man darf nicht auf die Ebene von Einzelsymptomen gehen. Man muss fragen: Was ist klinisch insofern relevant, als dass es zu einer Dosisunterbrechung, zu einer Dosisverzögerung oder zu einem Therapieabbruch führt? Das sind die einzigen Parameter, die man direkt vergleichen kann. Sobald man auf die Symptomebene geht, greift wieder die Regression to the Mean, die, wie ich zweimal ausgeführt habe, dadurch zustande kommt, dass im Vergleichsarm verschiedene Medikamente gleichzeitig betrachtet werden. Deren Verträglichkeit und Wirksamkeit – das kam, glaube ich, durch die Stellungnahme der DGHO klar heraus – ist für diese Indikation überhaupt nicht dokumentiert.

Für Eribulin dagegen ist mittlerweile festgelegt worden, dass es im Hinblick auf das Gesamtüberleben einen Benefit hat. Das Toxizitätsprofil in dieser weit vorbehandelten Patientengruppe ist dokumentiert, einschätzbar und aufgrund der Daten, denke ich, durchaus beherrschbar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Hierzu hat sich Herr Kaiser direkt gemeldet. Danach kommen Herr Spehn und Frau Grell.

Herr Dr. Kaiser:

Herr Hübschen, ich kann nur auf Ihr eigenes Dossier verweisen, Tabelle 4-21; hier machen Sie alle Aussagen zu Einzelsymptomen. Das steht nicht in der Bewertung des IQWiG. Bitte nicht irreführend die Dinge darstellen.

Das gilt auch für Neuropathien und Neutropenien. Machen Sie das bitte nicht irreführend. Das Dossier ist veröffentlicht; da kann jedermann nachschauen. Sie haben die Einzelsymptome dargestellt. Das ist nicht Gegenstand unserer Bewertung gewesen.

Noch einmal zur Randomisierung. Es ist kein adäquater Vergleich, die gesamte Eribulin-Gruppe versus die Untergruppe beispielsweise für Capecitabin-Patientinnen zu nehmen. Patientinnen, die der Arzt nicht für Capecitabin vorgesehen hat, haben ein anderes Risiko für das Erleiden bestimmter unerwünschter Ereignisse. Die Randomisierung hat ja gerade dafür gesorgt, dass die Wahl der Therapie vorab – Capecitabin, sowohl für die Eribulin-Gruppe als auch für die Vergleichsgruppe – dort Strata gebildet hat, die in ihrem Ausgangsrisiko vergleichbar sind. Denn die Wahl des Medikamentes durch den Arzt – zusammen mit der Patientin – ist sicherlich auch beeinflusst

gewesen durch den Krankheitsstatus, bereits erlittene Komplikationen bei vorherigen Therapien etc.; daran wird sich das ausgerichtet haben. Das heißt, wenn Sie jetzt einen Vergleich Eribulin/Gesamtgruppe machen, dann haben Sie nicht mehr das gleiche Risikoprofil wie bei den Patientinnen, die der Arzt für Capecitabin allein ausgewählt hat. Deswegen wäre es ganz wichtig – die Bewertung können Sie dem IQWiG respektive dem G-BA überlassen –, diese Daten vorzulegen, wie Sie das für das Gesamtüberleben im Studienbericht ja auch gemacht haben. Methodisch ist die Sache ganz eindeutig.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ):

Ich möchte nachhaken: Sie sagen, die Daten für Verträglichkeit und Wirksamkeit von Eribulin liegen auf dem Tisch, für die anderen Substanzen nicht. Die Wirksamkeit haben Sie gezeigt, die Verträglichkeit haben Sie auch gezeigt. Gegenüber der Kontrollgruppe ist die Toxizität aber deutlich größer. Das ist auch bei der Neutropenie relevant; das ist nicht nur ein Laborparameter. In der Eribulin-Gruppe hatten 5 Prozent neutropenisches Fieber, in der Kontrollgruppe nur 2 Prozent. Das ist durchaus patientenrelevant – die Patienten sind in der Klinik –, und in der Neurotoxizität ist es hochrelevant. Nur in der Eribulin-Gruppe sind Grad-4-Toxizitäten aufgetreten – Grad 4 heißt: Rollstuhl –, in der Kontrollgruppe nicht. Von daher liegen Toxizitätsdaten oder Verträglichkeitsdaten vor.

Die Klammer, um das zusammenzuführen: Um einen Nutzen zu belegen, ist das Ganze letztlich mit Lebensqualitätsdaten oder mit einem TWIST zu unterlegen. Ich verstehe nicht, warum das in einer Gruppe mit verschiedenen Vergleichstherapien nicht klappen soll. Man kann doch einen globalen Lebensqualitätsscore anwenden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wollen Sie darauf reagieren, oder soll ich jetzt an Frau Grell weitergeben?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Was sich immer wieder einschleicht, ist der Versuch, Inzidenzen direkt zu vergleichen. Das ist jedoch schwierig. Deswegen sagen wir im Dossier, dass das Verzerrungspotenzial hoch ist. Diesem Problem müssen wir uns einfach stellen.

Zu den Quality-of-Life-Daten habe ich mich schon geäußert: Ja, das wäre wünschenswert, aber ...

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Herr Hübschen, ich würde Sie bitten, mir zu helfen; es geht um die Wahl der Therapie. Ich bin im *Statistical Review* der FDA über den Satz gestolpert: „... the proposed TPC agent ... had to be defined and confirmed by the investigator using ...“. Das heißt, die TPC wurde definiert und musste von dem behandelnden Arzt noch einmal bestätigt werden. Mich würde interessieren: Wer hat denn hier die Therapie bestimmt? In Deutschland haben wir teilweise Tumorkonferenzen. Wenn der einzelne behandelnde Arzt entscheidet, wofür braucht man dann eine Confirmation?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Die Frage ist immer: Wie kann man die Patientin weiter behandeln? Das ist im Brustzentrum usw. vorgegeben, das wird immer durch ein Tumorboard entschieden. Bei der Entscheidung, die gefällt wird, geht es letztendlich um die Wahl zwischen etablierten Therapien mit, wenn auch

schwacher Evidenz und experimenteller Therapie. Das ist in den AGO-Leitlinien recht schön dargestellt.

Herr Mehlig (Eisai):

Entschuldigung, ich habe den Satz, den Sie zitiert haben, nicht im Kopf. Aber ich meine mich zu erinnern, wie das Randomisierungsprozedere abgelaufen ist – ich denke, das wird die Frage beantworten –: Der Arzt hat, wie gesagt, vor der Randomisierung mit der Patientin individuell festgelegt, was die nächste Therapie sein soll; das ist diese Behandlung nach Wahl des Arztes. Daraufhin hat der Arzt bei einem sogenannten Interactive Voice Response System anrufen müssen und sagen müssen: Für diese Patientin ist jetzt diese Behandlung festgelegt worden. Daraufhin wurde er gefragt: „Ist das die Behandlung, die Sie jetzt festgelegt haben?“, und das war von ihm zu bestätigen. Dann fand die Randomisierung statt. Das war ein technischer Vorgang. Es genügte nicht, dass der Arzt einmal etwas sagt, er musste das auch noch bestätigen, damit eindeutig ist, was für eine Behandlung festgelegt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Die TPC wurde also auf arztindividueller Ebene festgelegt, habe ich das richtig verstanden?

Herr Mehlig (Eisai):

Der Arzt hat mit der Patientin das Gespräch geführt, welche Therapien noch infrage kommen bzw. ob überhaupt noch eine Therapie infrage kommt. Die Patientin konnte ja auch sagen: Ich möchte keine weitere medikamentöse Therapie mehr. Aber wenn die Entscheidung war: „Ich möchte eine weitere Therapie, und ich möchte an dieser Studie teilnehmen“, dann wurde die Therapieentscheidung von Patientin und Arzt getroffen und in dem Moment, wenn sie der Clinical Research Organisation mitgeteilt wurde, über das sogenannte Interactive Voice Response System festgehalten. Die Entscheidung musste vom Arzt bestätigt werden, damit im Hinblick darauf, was die Patientin bekommt, kein Missverständnis möglich ist. Dann wurde randomisiert: entweder genau auf diese Behandlung oder auf den Eribulin-Arm.

Frau Dr. Grell:

Das führt zu weiteren Fragen. Wenn die Entscheidung, wie Sie es schildern, auf Patientenebene besprochen wurde, dann ist es, was die Realitätsnähe oder die Versorgungsnähe angeht, schon erstaunlich, dass von diesen so umfangreich vorbehandelten Patientinnen keine einzige Best Supportive Care gewählt hat. Ich verstehe auch nicht, warum zum Beispiel in der Vinorelbin-Therapie vier Patientinnen nicht das bekommen haben, was für sie vorgesehen war. Es ist mir völlig unverständlich, dass sich eine Patientin, nachdem der Arzt intensiv mit ihr darüber diskutiert hat, welche Therapie infrage kommt, schon einen Moment später umentschieden haben soll.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Hübschen.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Vorweg sei gesagt: Bevor der Arzt entscheidet, was gemacht wird, ist zu klären: In welche Richtung soll es gehen? Bevor entschieden werden kann, dass noch eine Chemotherapie gemacht wird, muss das mit der Patientin besprochen werden. Nur dann ist der Weg für eine Teilnahme an der Studie frei; das ist der Bias. Je nachdem, wie randomisiert wird, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin eine Chemotherapie erhält – Eribulin ist ja eine Chemotherapie –, zweimal so groß wie bei der anderen Therapie nach Wahl des Arztes. Das heißt, grundsätzlich muss vorher Einverständnis hergestellt sein, dass eine Monochemotherapie das ist, was die Patientin will. Sonst wird sie sich für

diese Studie realistischerweise nicht anmelden. Das ist der Grund, warum man als Vergleichstherapie hauptsächlich Chemotherapien sieht.

Frau Dr. Grell:

Entschuldigen Sie, Herr Hübschen, Sie widersprechen sich und Ihrem Studienprotokoll. Sie haben zugelassen, dass Best Supportive Care eine Möglichkeit war,

(Herr Dr. Hübschen (Eisai): Ja!)

ebenso Radiatio. Jetzt sagen Sie: Das war gar keine Option.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Doch. Das Studienprotokoll hat die Wahl nicht eingeschränkt. Es ist vielmehr so – dazu müssten sich die Kliniker äußern –, dass in der Diskussion mit der Patientin darüber, welche Therapie infrage kommt, geschaut wurde: Was ist die bestgeeignete supportive Care: Radiotherapie usw.? Da bei Teilnahme an dieser Studie die Wahrscheinlichkeit, dass auf eine Chemotherapie randomisiert wird, 2 : 1 war, muss die Chemotherapie für die Patientin eine Option gewesen sein. Sonst wird der Arzt mit der Patientin nicht entschieden haben, an dieser Studie teilzunehmen – er hatte ja andere Optionen. Das Studienprotokoll hat das explizit erlaubt.

Frau Dr. Grell:

Damit ist immer noch nicht geklärt, warum sich in einigen Fällen Arzt und Patientin unentschieden haben. Das ist völlig unrealistisch.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Das ist nicht unrealistisch, das ist die Realität. Theoretisch läuft in Studien alles immer genau so, wie es laufen soll. Wenn das so wäre, bräuchte man in jeder Studie immer nur eine Per-Protocol-Population und müsste nicht eine Intention to Treat haben. Man hat immer – gerade in dieser Situation – Umentscheidungen, weil die Patienten vielleicht doch etwas anderes wünschen, weil im Gespräch noch etwas auftaucht etc. Genau das wird abgebildet.

In jeder Studie hat man eine Randomisierung auf das eine oder auf das andere, und doch wird es hinterher manchmal anders gemacht. Es waren ja auch Patienten dabei, die in der Vorbehandlung schon mehr als fünf Chemotherapien hatten. Das ist, denke ich, dem geschuldet, dass die Ärzte versucht haben, auch diesen Patienten die Option dieser Therapie zu geben. In jeder Studie gibt es sogenannte Protocol Violators, so auch in diesem Fall.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ich kann es kurz einordnen. Ich glaube, bei der Gruppe von Patientinnen, die sich für eine Dritt-/Viert-/Fünftlinientherapie entscheidet, ist eine mentale Vorselektion gegeben. Immerhin ist die Patientin bereit, sich noch einmal auf die Nebenwirkungen einer Therapie einzulassen, weil es für sie ein Therapieziel gibt. Insofern wundert es mich nicht, dass die Studie abgelaufen ist, wie sie abgelaufen ist. Diejenigen, die das nicht wollen, die Best Supportive Care haben, hätten bei solch einer Studie mit unerwarteten Nebenwirkungen nicht mehr mitgemacht, wäre meine Vermutung.

Zu den Details der Studie kann ich nichts sagen; ich weiß nicht, warum es in diesen Fällen zu einer Umentscheidung gekommen ist. Ich kann aber sagen: Wir haben einmal, ganz unabhängig von dieser Studie, die Daten von Tumorkonferenzen ausgewertet und dabei festgestellt, dass zwischen der Entscheidung der Tumorkonferenz und der Durchführung immer ein paar Wochen lagen und 20 Prozent der Entscheidungen der Tumorkonferenz nicht umgesetzt worden sind, weil es zwischendurch Ereignisse gab, die das verboten haben. Das ist ungefähr das, womit man rechnen muss. Das erklärt nicht einzelne Verläufe; aber es hilft vielleicht, das Muster zu erklären.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich glaube, dann haben wir Punkt 1 und Punkt 2 hinreichend diskutiert. – Frau Günther.

Frau Günther:

Herr Hübschen, Sie haben ausgeführt, dass in der EMBRACE-Studie hauptsächlich Patientinnen mit Tumorstadium IV eingeschlossen waren. Laut Einschlusskriterien der EMBRACE-Studie konnten auch Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Karzinom eingeschlossen werden. Könnten Sie zu diesem Sachverhalt kurz Stellung nehmen?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Wenn Sie in die NCCN-Guidelines schauen, sehen Sie, dass auch ab Stadium IIIB/IIIC noch versucht wird, operativ tätig zu werden, also kurativ die Erkrankung zu behandeln. Häufig kann nicht per se operiert werden, es muss zuerst eine neoadjuvante Therapie gestartet werden. Sofern das funktioniert, wird die Patientin dann einer Operation zugeführt. Wenn das nicht funktioniert hat, wenn die Chemotherapie versagt hat, würde man eine zweite Therapie wählen. Wenn auch diese versagt, hat man den Kampf verloren. Dann käme nur noch eine palliative Therapie infrage. Per Definition ist die Patientin zu dem Zeitpunkt vielleicht noch ohne Nachweis einer systemischen Erkrankung, also ohne eine Fernmetastasierung; aber sie ist im Grunde nicht mehr kurativ behandelbar. An der Studie teilgenommen haben allerdings nur Patientinnen, die Metastasen hatten. Wir haben das hinterher noch einmal manuell ausgewertet – auch in Vorbereitung des Dossiers – und festgestellt, dass tatsächlich alle Patientinnen Metastasen hatten. Bei drei Patientinnen konnten wir das nicht verifizieren; aber die Radio-Patientinnen, für die diese Daten zur Verfügung standen, hatten tatsächlich eine metastasierte Brustkrebserkrankung.

Herr Mehlig (Eisai):

Wenn ich das ergänzen darf: Das Einschlusskriterium in der Case-Record-Form war: „locally advanced or metastatic breast cancer“. Zum Studieneintritt fand keine Festlegung des Stadiums der Erkrankung statt, sie war „locally advanced or metastatic“; insofern konnten wir dies nicht systematisch auswerten. Wir haben unsere Kollegen in den USA gebeten, die Case Record Forms einzeln durchzugehen und nachzusehen, welche Läsion an welchem Ort zum Studieneintritt vorhanden war. Daraus konnten wir schließen, dass bis auf drei Patientinnen alle bereits metastasierten Brustkrebs hatten, als sie in die Studie eingeschlossen wurden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal?

Herr Dr. Kaiser:

Ja, genau dazu, weil Sie, Herr Hübschen, diesen Punkt ganz am Anfang, auch mit Bezug auf die Analyse zu Prävalenz, Inzidenz, zu Kosten etc., angemerkt hatten. Sie haben doch nicht nur eine Zulassung für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs beantragt, sondern eine Zulassung, die auch diese andere Population umfasst. Ganz grundsätzlich ist Ihr Arzneimittel doch für den Einsatz auch in dieser Population zugelassen. – Der eine nickt, der andere schüttelt den Kopf. Was ist denn jetzt?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Die Indikation im Wortlaut heißt – alle, die am Tisch sitzen, kennen sie –: „mit lokal fortgeschrittenem ... Brustkrebs“. Aber es steht dort weiter: „nach mindestens zwei Chemotherapien ... weitere Progression“. Das ist genau das, was ich eben angeführt habe und was in der Stellungnahme noch einmal dargelegt worden ist: Wenn ein Arzt bei lokal fortgeschrittenem Karzinom nur eine Chemotherapie starten würden, dann wäre er, glaube ich, in einer ziemlich schwierigen Situationen, weil er es in jedem Fall kurativ angehen muss. Die Situation, die wir dargestellt haben, ist eben Stadium IIIB/IIIC nach den NCCN-Guidelines. Das heißt, die Patientin ist vielleicht bei der

Diagnose im lokal fortgeschrittenen Stadium, Ziel wäre die Operation. Nur wenn dieses Ziel nicht erreichbar ist, die Patientin nicht operativ behandelt werden kann und damit wieder in der metastasierten oder nicht heilbaren Situation ist, dann wäre eine Therapie mit Eribulin initiiert.

Herr Dr. Kaiser:

Wir alle kennen die Zulassung. Noch einmal eine konkrete Nachfrage dazu: So haben Sie das ja nicht beantragt; Sie haben das offener beantragt. In der Zulassung steht ja nicht ein Satz wie: Für Patientinnen, die einem kurativen Ansatz nicht mehr zugeführt werden können. Sie haben das aufgeschrieben, beantragt und dann auch bekommen, wie die Studie grundsätzlich angelegt war. Letztendlich haben Sie aber nur eine Teilpopulation der angelegten Studie eingeschlossen, vielleicht aufgrund der Realität. Sie haben ja eben selbst beschrieben, dass praktisch nur Patientinnen, bei denen man bereits Metastasen nachgewiesen hatte, eingeschlossen worden waren. Für die Berechnung dessen, welche Population gemäß Zulassung infrage kommt, muss man sich aber natürlich die Zulassung anschauen.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Der entscheidende Satz darin ist der Satz mit der Progression: eine weitere Progression nach mindestens zwei Chemotherapien. Das bedeutet, dass Sie, auch wenn Sie die Guidelines zugrunde legen, nicht weiterkommen. Jeder Kliniker hier im Raum, den Sie fragen würden, würde sagen: Diese Substanz wird in der palliativen Situation eingesetzt. Für alles andere gibt es keine Daten. Nicht palliativ würde bedeuten: adjuvante Therapie oder neoadjuvante Chemotherapie. Dafür gibt es keine Daten.

Herr Dr. Kaiser:

Progression ist ja unbestritten. Aber grundsätzlich lässt sich doch sagen, dass Sie nicht nur für das Stadium IV eine Zulassung bekommen haben. Nur das will ich klären, weil Sie das am Anfang anders dargestellt hatten.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Nein, nein. Ich habe das, glaube ich, immer genau so gesagt – auch in der Stellungnahme ist das ganz klar und so beschrieben, wie ich das eben gesagt habe –: Die Stadien IIIB/IIIC können theoretisch dazu gezählt werden, wenn kein kurativer Ansatz mehr verfolgt werden kann. Aber dann bin ich ja de facto wieder in dem Bereich, wo ich nicht mehr behandeln kann. Das ist einfach so. Das ist dann theoretisch noch Stadium IIIB/IIIC, aber es spielt keine Rolle mehr, weil eine solche Patientin nicht mehr heilbar ist. Das ist einfach der Punkt, weswegen es letztendlich zum Stadium IV werden wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Noch einmal zur Best Supportive Care. Nur zusammenfassend fürs Verständnis: Sie haben die Studie so aufgesetzt, dass Patientinnen auch Best Supportive Care erhalten können. Aber wir haben jetzt hier gelernt, dass eine Patientin, die Best Supportive Care aussuchen würde, an der Studie eigentlich gar nicht teilnehmen würde, weil die Wahrscheinlichkeit, eine Chemotherapie zu bekommen, zwei Drittel ist. Kann man das so stehen lassen?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich glaube, es steht mir nicht zu, die Einzelentscheidungen nachzuvollziehen. Das ist mehr so eine Vermutung, die man hat; das ist eben auch von Professor Wörmann angeführt worden. Meine Vermutung wäre, dass in den Gesprächen natürlich evaluiert wird, was es für Optionen gibt. Bevor man eine experimentelle Therapie wählt – das wäre ja Eribulin – steht natürlich zur Diskussion, welche Alternativen es sonst noch gibt. Ich denke: Wenn man bereit ist, diese experimentelle Therapie

zu wählen, dann wird man auch diesen Weg gehen. Deswegen wird es wahrscheinlich so sein, dass Optionen, die ich auch außerhalb einer Studie erhalten kann, dann lieber auch gewählt werden. Einer der Motivationsgründe, an dieser Therapie, an dieser Studie teilzunehmen, ist, dass man die Hoffnung hat, eben genau diese experimentelle Therapie, diesen neuen Wirkmechanismus, zu erhalten, insbesondere weil zu diesem Zeitpunkt ja schon Daten der Phase II zur Verfügung standen.

Herr Wiegert:

Dann habe ich noch eine zweite Frage. Und zwar haben Sie in Ihrer Stellungnahme dargelegt, dass das Gesamtüberleben subjektiven Einflüssen entzogen ist und dass die Verzerrung, die dann entsteht, wegen der fehlenden Verbindung vernachlässigt werden kann. Beziehen Sie das auf die besondere Situation bei Eribulin und Ihrer Studie oder sind Sie der Meinung, dass das grundsätzlich für alle Studien, in denen das Gesamtüberleben untersucht wird, so gesehen werden kann?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich denke, wenn man das Gesamtüberleben wählt – Gesamtüberleben bezieht sich ja nicht nur auf das Sterben aufgrund der Krebserkrankung oder der zugrunde liegenden Erkrankung, sondern insgesamt auf alle Todesfälle –, dann ist das nicht verfälschbar, unabhängig von dem, was Sie dort tun. Das ist subjektiven Einflüssen entzogen und ist anders – das taucht ja auch in der Diskussion auf – als beispielsweise Quality of Life als anderer patientenrelevanter Endpunkt. Dieser ist natürlich sehr stark beeinflussbar und auch durch subjektive Einflussnahme verzerrbar. Das ist mit dem Overall Survival anders: Entweder man lebt, oder man lebt nicht mehr. Das ist eine recht klare Entscheidung, die schlecht verzerrbar ist.

Herr Wiegert:

Ich habe Ihren Standpunkt verstanden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Ich habe noch eine Frage. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme Analysen nachgereicht. Da haben Sie, wenn ich das richtig sehen konnte, auf Basis individueller Patientendaten noch einmal nachvollzogen, dass sich für die Patienten, die Sie für die Taxan- oder Anthrazyklin-Therapie vorgesehen haben, kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte, aber für die, für die Xeloda[®] oder Vinorelbin zur Verfügung stand, für beide Auswertungspunkte das Gesamtüberleben unterschiedlich ist. Wenn jetzt die behandelnden Ärzte in der Studie die Entscheidung getroffen haben, dass diese Patienten für eine Taxan- oder Anthrazyklin-Therapie geeignet sind, würde man vermuten, dass sie das in der klinischen Realität auch außerhalb der Studie sind. Müsste man dieses Ergebnis nicht in irgendeiner Art nachvollziehen? Können Sie mir noch einmal erläutern, warum Sie der Auffassung sind, dass man das nicht nachvollziehen sollte?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Das hat verschiedene Gründe. Es gibt – das klang bereits an – keinerlei Algorithmus, keine klare Evidenz, die einem Arzt helfen würde, festzulegen, welcher Patient oder welche Patientin welche Therapie erhalten soll. Das ist das eine. Das heißt, ich habe keine Merkmale, nach denen ich aussuchen kann. Ich kann sehr rudimentär sagen, dass wenn unter einem Taxan oder Anthrazyklin in der Vorbehandlung eine schnelle Progression eingetreten ist, es natürlich besser ist, eine andere Therapie zu wählen. Das kann ich machen. Das hat die EMA im EPAR auch so dargelegt. Sie kommt aber zu ganz anderen Ergebnissen, als jetzt beispielsweise das IQWiG.

Es ist auch nicht sinnvoll, diese Unterteilung vorzunehmen, diese Entscheidung zu fällen anhand der Entscheidung des Arztes in der dritten bis einschließlich sechsten Linie, wie es in der Studie gemacht wurde, und zwar, weil es ja eine Momentaufnahme ist. Die Patienten werden ja behandelt, erst mit der ersten Chemotherapie, dann mit der zweiten, dritten, vierten, fünften; vielleicht

geht es weiter bis zur zehnten, zwölften Linie. Wenn ich jetzt diese Studie betrachte, ist das eine Momentaufnahme, in der ich verschiedene Linien habe. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt ist für diese Patientin diese in der Studie abgebildete Medikation, für die sich der Arzt entschieden hat, die wahrscheinlich beste Option. Es ist aber ein falscher Umkehrschluss – das ist eben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft dargestellt worden –, zu sagen, diese Patienten sind für eine andere Therapie nicht geeignet. Das kann ich daraus überhaupt nicht ableiten.

Insofern kann ich nachvollziehen, dass man in dieser Indikation, wo alles patientenindividuell und damit schwer greifbar abläuft, versucht, einen normativen Charakter oder Algorithmen herbeizuführen. Aber dieses Verfahren ist nicht geeignet. Das müsste dann auf patientenbezogene Merkmale abgestuft werden. Das liegt nicht vor. Deshalb, denke ich, gibt es den Wunsch, dass man sich das jetzt, wo es diese neue Therapie gibt, vielleicht noch einmal anschaut. Zurzeit ist das nicht möglich.

In der Analyse, wie sie durchgeführt wurde, ist es allein aufgrund der verschiedenen Linien, die eben dort in der Studie beobachtet wurden, überhaupt nicht möglich, irgendeine Aussage zu treffen. Denn es ist ja nicht so, dass alle Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt zum Beispiel in der dritten Linie sind, und man sagen kann, man hat jetzt verschiedene Optionen. Dritte bis einschließlich sechste Linie wurden in der Studie beobachtet. Dass eine Patientin gerade mit Capecitabin behandelt wurde, beispielsweise in der vierten Linie, schließt ja nicht aus, dass sie generell auch geeignet wäre, eine Anthrazyklin-Behandlung zu bekommen. Es ist in der Situation vom Arzt entschieden worden, dass das in der vierten Linie von den zur Verfügung stehenden Optionen wahrscheinlich die beste Option ist, mehr nicht. Das heißt nicht, eine Patientin ist nicht geeignet, eine bestimmte Therapie zu erhalten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Teupen.

Frau Teupen:

Noch kurz zurück zur Lebensqualität. Es ist aus Patientensicht schon sehr schade, dass dazu keine Daten erhoben wurden; diese Studie wäre dazu prädestiniert. Meine Frage: Sie sprachen von einer geplanten neuen Studie, die dann hoffentlich die Ergebnisse der EMBRACE-Studie verifizieren kann. Welche Instrumente nutzen Sie da? Ist das Design so, dass man das mit der EMBRACE-Studie vergleichen kann? Wann kann man mit Ergebnissen rechnen?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Es ist keine zweite Studie in der gleichen Indikation. Die Daten, die daraus abgeleitet werden können, sind, sage ich mal, allenfalls unterstützend. Wenn man dort ebenfalls eine Lebensverlängerung sehen wird, ist das natürlich sehr schön, aber es werden eine andere Patientengruppe und andere Linien betrachtet. Es gibt also keine zweite Studie in dieser Situation. Es ist, wie gesagt, eine Studie, die einen Vergleich gegen Capecitabin macht und letztendlich die erste bis maximal dritte Linie betrachtet, während wir uns das in diesem Fall in der dritten bis zur x-ten Linie angeschaut haben. Es sind andere Daten. Es ist aber methodologisch recht einfach, einen Eins-zu-eins-Vergleich herbeizuführen, weil es eine Vergleichssubstanz gibt. Das ist der Grund, warum man dort dieses Instrument einschließen konnte, während man hier davon abgesehen hat, auch natürlich nach Beratung mit den Zulassungsbehörden. Auch die würden das wünschen.

Frau Teupen:

Welche Instrumente werden genutzt?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Wir sind jetzt in der EORTC, Core 30. Das ist der, der eingeschlossen ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Direkt dazu Herr Spehn?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ):

Ja, wenn das kommt. Aber es kommt jetzt bei der Patientengruppe, bei der es weniger wichtig ist, nämlich bei Patienten in der ersten bis dritten Linie. Bei den Patienten in der vierten, fünften, sechsten Linie ist das Abwägen doch ganz anders, nämlich zwischen Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch die Toxizität versus Lebensverlängerung von einigen Wochen. Bei denjenigen, dessen Daten Sie uns jetzt bringen wollen, ist das auch wichtig, aber nicht so zentral.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Aber wir haben es halt nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt gehe ich weiter in der Rednerliste. Frau Grell hat das Wort.

Frau Grell:

Ich habe eine ganz einfache Frage. Es gab ja drei Patienten mit Ixabepilon. Habe ich es richtig verstanden, dass das der Gruppe der Taxane zugeordnet wurde? Nach ATC-Code wäre es das ja nicht, zumindest nicht bei uns.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Nein. Richtig ist: Das sind Epothilone. Aber man hat es halt, weil es ein Medikament ist, was auf Tubuline wirkt, einfach jener Klasse zugeschlagen. Denn was will man mit drei Patienten groß anfangen? Es ist eine eigene ATC-Klasse, keine Frage, aber man hat es aus pragmatischen Gründen darunter eingestuft.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Ich möchte noch einmal da einhaken, was Frau Eckhardt gefragt hat, und richte die Frage auch an die Vertreter der AkdÄ. Es hat mich noch nicht so ganz überzeugt, vielleicht habe ich es auch noch nicht ganz verstanden: Warum ist es in der individuellen Therapiesituation, wo der Arzt für eine Patientin entschieden hat, ein Taxan oder ein Anthrazyklin ist noch geeignet – das ist ja auch eine toxische Therapie, sogar ein im Prinzip ähnlicher Therapieansatz –, nicht sinnvoll, sich diese Patientengruppe noch einmal gezielt anzugucken? Ist die Aussage jetzt nur wegen der statistischen Verdünnung – das habe ich aus den Ausführungen der AkdÄ mitgenommen – nicht mehr signifikant? Für mich würde es medizinisch doch Sinn machen, hier genau hinzusehen, da doch ein toxisches Medikament gegen ein anderes toxisches Medikament mit einer hohen Therapieintensität verglichen wird. Da würde ich ja auch beim Taxan erwarten, dass der Überlebensvorteil größer ist, einfach wegen der hohen Intensität der Behandlung. Können Sie noch einmal Stellung dazu nehmen, warum es nicht sinnvoll wäre, sich genau diese Patientengruppe noch einmal extra anzuschauen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt hat sich Herr Wörmann gemeldet. Vielleicht lassen wir erst einmal den Unabhängigen etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Der Punkt, warum wir das kritisiert hatten, ist analog zu dem, was wir schon beim Prostatakarzinom diskutiert hatten. In diesem Fall gibt es beim Mammakarzinom sogar noch nicht

einmal eine gute Phase-II-Studie zur Definition der Retherapie. Es ist richtig, was Sie sagen: Es gibt nur für Taxane und Anthrazykline Daten, dass in der metastasierten Situation die Überlebenszeit verlängert wird. Aber das trifft nicht in der Retherapiegruppe zu. Es gibt weder eine gute Phase-II-Studie, in der die Eingangskriterien gut definiert werden, geschweige denn eine Phase-III-Studie zur Anthrazyklin-, Docetaxel- oder Paclitaxel-Retherapie und auch nicht für das besser verträgliche albumingebundene Paclitaxel. Deswegen ist das kein Standard. Das wird nach Bauchgefühl, Verträglichkeit oder anderen Kriterien eingesetzt. Aber da keine höhere Überlebenszeit nachgewiesen ist, da kein Vorteil nachgewiesen ist, glauben wir, dass man es nicht als Standard nehmen kann. Man kann es als Subgruppe analysieren, aber das ist völlig weich. Ich glaube, dass es aus den Vergleichsgruppen raus muss, genau wie beim Prostatakarzinom. Das ist nicht gut definiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Wir haben heute schon von mehreren Seiten gehört, dass es sich hier um Patienten in der dritten bis x-ten Therapielinie handelt. Wenn in der EMBRACE-1-Studie 43 Prozent in ECOG 0 sind und 48 Prozent in ECOG 1, so sieht man, dass mehr als 90 Prozent der Patientinnen in gutem Allgemeinzustand sind. Können Sie zu dem Eindruck, der ja schon aus meiner Einleitung hervorschimmerte, dass das doch eine Art Modellpopulation für diese späte Therapielinie ist, vielleicht noch einen Kommentar geben auch im Hinblick auf die Erwartung und die Realität, die Sie ja selber auch heute schon vielfach diskutiert haben?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Hübschen.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich weiß nicht genau, worauf die Frage abzielt. Wenn die Frage sein soll, welche Patientinnen noch das Risiko einer Behandlung mit toxischen Substanzen eingehen, dann ist das definitiv so, dass das natürlich diejenigen sind, die noch besser zurecht sind, die noch leben wollen und die noch Lebenserwartung haben. Ich denke, es ist unrealistisch, zu glauben, dass sich Patienten, die gesundheitlich schwer angeschlagen sind, noch einer Chemotherapie unterziehen möchten. Das drückt das einfach aus.

Man muss dazu sagen: In den Studien hat man dadurch, dass es eine experimentelle Therapie ist, immer Patientinnen, die zu kämpfen bereit sind. Wenn man für sich selbst die Entscheidung fasst, sich dem Risiko einer noch nicht zugelassenen Therapie auszusetzen, heißt das natürlich auch, dass man kämpfen möchte. Wenn man sich solche Studien anschaut, stellt man fest, dass in solchen Studien generell durchaus jüngere Patientinnen sind, als sie dem Durchschnitt, der Prävalenz entsprechen. Sie haben das auf jeden Fall dort drin; dieser Faktor kommt mit hinein. Aber wie weit das jetzt konkret von der Gesamtpopulation abweicht, die damit behandelt werden will, muss man abwarten. Das sehen wir ja erst jetzt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Wir haben im Vorfeld die Kollegen, die das häufig einsetzen, nach dem Muster gefragt; ich selber habe nur eine Patientin betreut. Die Antworten entsprechen dem, was in der Studie steht: Mittleres Erkrankungsalter beim Mammakarzinom ist 69 Jahre, mittleres Alter der Patientinnen in der Studie ist 55 Jahre. Das ist die Gruppe. Diese Frauen sind 15 bis 20 Jahre jünger.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Dann ist das auch beantwortet. – Bitte, Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich habe noch eine ergänzende Frage. Sie haben vorhin aus Ihren Studienanweisungen als Empfehlungen zum Umgang mit der Neutropenie erwähnt: Dosisreduktion, Pause, Abbruch. Aber Sie haben nicht über G-CSF gesprochen. Können Sie dazu noch was sagen? Welcher Anteil in welcher Patientengruppe wurde wie hoch präventiv und wie hoch interventionell damit behandelt?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich nehme diesen Hinweis dankbar auf. Das habe ich in den Ausführungen nicht explizit erwähnt, wobei es in der Stellungnahme aufgeführt ist. Wir haben natürlich neben der Möglichkeit, die Dosis des Medikaments zu verringern, das diese Nebenwirkungen hervorruft, auch die Möglichkeit, Medikamente zu geben, die die Neubildung von Neutrophilen im Knochenmark anregen; das sind eben G-CSF usw. Das ist natürlich eine Option. Insgesamt wurden in dieser Studie, wenn ich es richtig im Kopf habe, 18 Prozent der Patienten damit behandelt. Ich kann keine Auskunft darüber geben, ob das prophylaktisch oder reaktiv war; das steht dort nicht drin. Es ist durchaus denkbar, dass man in den USA, wo man recht großzügig ist, allein auf Laborparameter mit G-CSF behandelt wird, während man in Europa allgemein etwas zurückhaltender damit ist. Ich kann keine Aussage treffen, was jetzt prophylaktisch oder reaktiv war; das wurde in den Studien nicht erfasst. Es waren 18 Prozent.

Frau Dr. Haas:

Im Eribulin-Arm?

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

In Eribulin-Arm, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Dann würde ich gerne zu Punkt 3 des Ablaufplans übergehen:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es ist ja schon viel dazu gesagt worden. Sie gehen von einem belegten erheblichen Zusatznutzen aus, wenn ich das noch einmal wiedergeben darf. Die AkdÄ spricht von einem Anhaltspunkt wegen der Nichtberücksichtigung der Lebensqualität und der Gegengewichtung mit den Nebenwirkungen. Herr Professor Wörmann sagt, es wäre schön, wenn man eine Relation definieren könnte, um so etwas sozusagen auch justiziabel zu machen. Das heißt, wir haben eine Bandbreite, die hier vorgetragen wurde. Sie haben jetzt die Chance, dazu noch einmal etwas zu sagen. Aber im Prinzip sind die Standpunkte, glaube ich, relativ klar. – Herr Hübschen.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Danke, dass Sie mir noch einmal das Wort geben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gerne. Verstehen Sie das nicht falsch: Sie haben immer wieder die Möglichkeit, hier ihre Position einzubringen. Da will ich auch gar nichts abschneiden. Ich wollte nur darlegen, in welchem Rahmen wir über diesen Punkt schon gesprochen haben.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich denke, wir haben unsere Position recht deutlich dargelegt. Es bleibt – das wurde angesprochen – leider zu konstatieren, dass Quality-of-Life-Daten fehlen. Das ist im Dossier auch so dargelegt.

Es wird, glaube ich, von keiner Seite bestritten, dass es nicht sinnvoll ist, nachträglich Slicing zu betreiben. Dadurch würde die Aussagekraft der Studie minimiert, man käme vielleicht sogar zu falschen Ergebnissen. Man muss vielmehr die Gesamtpopulation anschauen, und da ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens als patientenrelevanter Endpunkt unbestritten.

Was die Verträglichkeit angeht, hören wir verschiedene Ansätze, die man bewerten kann. Ich denke, man muss konstatieren: Eribulin ist ein Zellgift, es hat Toxizitäten. Das Profil ist festgelegt: Da ist eben die Neutropenie mit hämatologischen Nebenwirkungen als Hauptschwerpunkt. Da die Substanz gegen Tubuline gerichtet ist, kommt die Neuropathie als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt hinzu. Insgesamt hat sich in den Studien gezeigt, dass mit den hämatologischen Nebenwirkungen ganz gut umgegangen werden kann insofern, als dass die Inzidenz von febrilen Neutropenien, die unmittelbar patientenrelevant sind, relativ gering war. Der Anteil von Studienabbrüchen aufgrund von Neutropenien lag bei unter 1 Prozent. Der Einsatz von G-CSF als mögliche Maßnahme zum Gegensteuern wurde auch angesprochen.

Wir haben darauf hingewiesen, dass ein Eins-zu-eins-Vergleich mit dem TPC-Arm im Hinblick auf die Verträglichkeit problematisch ist. Man kann danach fragen, was die klinischen Konsequenzen sind, wenn, wie sich in der Studie gezeigt hat und wie es auch in der Fachinformation steht, mit schweren hämatologischen oder nichthämatologischen Nebenwirkungen umzugehen ist. Üblicherweise wird die Dosis ausgesetzt, die applizierte Dosis reduziert oder die Therapie abgebrochen. Dass diese Ereignisse in der Studie nicht häufiger vorkamen als im TPC-Arm insgesamt, ist ein Hinweis darauf, dass die Verträglichkeit zumindest zu rechtfertigen ist. Dies hat die EMA bestätigt; so wird im Abschlussbericht, im EPAR, darauf hingewiesen, dass das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt durch die Toxizität nicht beeinträchtigt wird oder nicht aufgewogen wird, sodass unter dem Strich auf jeden Fall ein Vorteil für die Patienten bleibt.

Wir haben damit einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen erbracht. Als erste Monochemotherapie hat Eribulin bei Patienten, die mit Taxan oder Anthrazyklin vorbehandelt wurden, den Nachweis erbracht, dass eine Verlängerung des Überlebens möglich ist. Wir würden uns freuen über eine faire Bewertung und eine gerechte Entscheidung im Sinne der Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Hübschen. – Gibt es dazu weitere Ausführungen vonseiten der Anzuhörenden? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Noch eine Anmerkung: Die Problematik der Studie liegt bezogen auf die Vergleichstherapien in zwei Bereichen.

Sie liegt zum einen in dem Punkt, gegebenenfalls differenzierte Aussagen – Ja oder Nein – zu treffen. Sie denken, das sollte man nicht tun. Wir denken, man sollte das tun, und zwar, weil sich deutlich unterschiedliche Ergebnisse zeigen. Letztendlich wird das der G-BA entscheiden müssen.

Die andere Problematik ergibt sich bereits aus der Auswahl der Medikamente. Sie beziehen eine wesentliche Monochemotherapie, die verwendet wurde – Gemcitabin –, nicht mit ein. Zur Monotherapie mit Gemcitabin gibt es wegen negativer Daten zum Gesamtüberleben eine negative Entscheidung der Off-Label-Kommission, die zwar primär im Hinblick auf die Erstlinientherapie begründet ist, aber auch für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs gilt. Das heißt, man könnte in der Studie einen Effekt beobachten, der aber nicht durch einen Vorteil von Eribulin bedingt ist, sondern durch einen Nachteil von Gemcitabin bei diesen Patientinnen – was sich in einer bestimmten Population ja schon gezeigt hat. Wenn man – ganz unabhängig davon, ob man aufgeteilte Aussagen macht oder nicht – diese Gemcitabin-Patientinnen nicht mit einbezieht, dann ergibt sich für die

verbleibende Population – immerhin noch 80 Prozent der Patientinnen der Gesamtstudie – insgesamt kein Unterschied im Gesamtüberleben. Ich denke, darauf muss man bei der Entscheidung achten.

Herr Dr. Hübschen (Eisai):

Ich denke, wenn es darum geht, ob der Arm berücksichtigt wird oder nicht, ist das Hauptproblem nicht, welche Therapien berücksichtigt wurden. Das Problem ist vielmehr die Frage der Power. Jede Studie ist auf eine bestimmte Anzahl Ereignisse, auf eine bestimmte Anzahl Patienten gepowert. Wenn man nachträglich Gruppen herausschneidet, entsteht die Frage, ob die Power noch ausreichend ist. In der Regel wird sie das nicht sein. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei: Was Sie im Hinblick auf Gemcitabin ansprechen, ist spekulativ; wir wissen es nicht. Was wir wissen, ist, dass Gemcitabin in Deutschland sehr wohl eingesetzt wird, eben wenn es keine etablierten Therapien mehr gibt. Nach der dritten Linie wird es schwierig, und man möchte einer Patientin, die gewillt ist, den Kampf weiterzuführen, natürlich nicht sagen müssen: Es tut mir leid, es ist jetzt nichts mehr da, wir behandeln jetzt gar nicht mehr weiter.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Nur ganz kurz. Ich glaube, bei den Daten zuungunsten von Gemcitabin als Erstlinientherapie, auf die Sie sich beziehen, gab es einen Fehler. Bei der Epirubicin-Studie vom Februar 2005 kam heraus: Das wurde als Erstlinientherapie gegen ein Anthrazyklin verglichen. Wir interpretieren die Ergebnisse als Bestätigung dafür, dass, wenn es relativ frühzeitig eingesetzt wird, Anthrazyklin eine hohe Wirksamkeit hat – nur dass da keine Fehlinformation kursiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wenn man das so interpretiert, hätte man die Entscheidung treffen müssen, dass jeder, der dafür infrage kommt, unbedingt ein Anthrazyklin bekommen muss. Es ist sowieso nicht so, wie Sie es dargestellt haben: Ungefähr 25 Prozent der Patientinnen waren in der Retherapie; Taxan und Anthrazyklin waren ja vorgegeben. Ich glaube, man kann Gemcitabin hier nicht gutreden. Gegenüber Epirubicin gab es einen Lebensunterschied von sechs Monaten, und die Lebensqualität war unter Gemcitabin erbärmlich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ja; aber da ging es um die Erstlinientherapie, nicht um Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie. Deswegen würden wir heute sagen, dass man in der Erstlinientherapie kein Gemcitabin einsetzen sollte, sondern Anthrazyklin.

Frau Dr. Grell:

Die Toxizität wird in der Drittlinientherapie aber nicht besser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Das ist ein zweites Argument dagegen und der Grund, warum wir Anthrazykline und Taxane nach vorne setzen. Das ist unumstritten und wird auch so vermittelt.

Herr Dr. Kaiser:

Um das vielleicht noch zu ergänzen: Ich habe explizit gesagt, dass es sich um eine Studie zur Erstlinientherapie handelt, aber eben ausschließlich bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs.

Die Off-Label-Kommission hat sich in ihrer Entscheidung auch zur Dritt- und Viertlinientherapie negativ geäußert – nur dass das nicht untergeht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut, das ist eine rechtliche Betrachtungsweise; die werden wir bei der Bewertung natürlich zu berücksichtigen haben.

Wenn Sie keine weiteren Fragen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens haben, würde ich gerne übergehen zu Punkt 4:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

– Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Besteht Bedarf für das Wort? – Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich hätte eine Rückfrage an Herrn Spehn oder Herrn Professor Wörmann. Sie haben gesagt, dass letztendlich nur einzelne Patientinnen – das ist klar: es ist eine individuelle Entscheidung – für eine Retherapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen infrage kommen. Können Sie trotzdem etwas zur Größe dieser Patientengruppe sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Nicht so sauber, dass das belastbar wäre. Wir haben uns bei den Kollegen, die die Medikamente in verschiedenen Kategorien einsetzen, umgehört. Die Retherapie findet, gerade bei jüngeren Patientinnen, häufig nicht an erster Stelle statt. Wenn Patientinnen Anthrazykline/Taxane vorher schon bekommen, zum Beispiel adjuvant, dann wird eher etwas besser Verträgliches wie Capecitabin oder Vinorelbin eingesetzt. Wenn ein Rezidiv auftritt, ist die Patientin eher wieder bereit, nebenwirkungsstärkere Medikamente wie Anthrazykline zu akzeptieren. Anthrazykline und Taxane führen – das ist nicht das Schlimmste – in bis zu 70 Prozent der Fälle zu Alopezie, andere Medikamente nicht. In dieser Situation, wenn keine Verlängerung der Überlebenszeit mehr in Aussicht steht, sind das schon wichtige Punkte. Belastbare Daten dazu habe ich aber nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen zur Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen? – Dann kommen wir zu Punkt 5:

- Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu Fragen? – Bitte schön.

Frau Briswalter (Celgene):

Ich würde gerne für die Firma Celgene eine Anmerkung zu den Therapiekosten machen. Ganz generell entstammen die Zahlen zu den Kosten dem Jahr 2011 und sind mittlerweile nicht mehr aktuell, auch was die Daten aus der Hilfstaxe angehen. Wir würden uns freuen, wenn dem in Ihrem Beschluss Rechnung getragen würde, zumal sich die Kosten für das nab-Paclitaxel, das von unserem Unternehmen vertrieben wird, dadurch gesenkt haben.

Für die Kostenberechnung spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, unter anderem Behandlungsdauer, Körperoberfläche und applizierte Wirkstoffmenge.

Bei der Behandlungsdauer folgen wir dem Vorgehen des IQWiG, die mediane Behandlungsdauer zu nehmen, wie sie in der Studie appliziert wird. Das bildet die Realität der Kosten natürlich viel besser ab.

Zur Körperoberfläche. Man sollte die Körperoberfläche einer durchschnittlichen Patientin mit dieser Indikation nehmen und gewichten. Wenn man die Körperoberfläche einer normalen Patientin über 18 Jahre nimmt, kommt man zu einer größeren Körperoberfläche, als der Hersteller sie berechnet hat.

Es macht einen wesentlichen Unterschied, ob man bei der applizierten Wirkstoffmenge mit der Einzelgabe, also der Gabe pro Zyklus, rechnet oder die Wirkstoffmenge für den gesamten Zeitraum aufsummiert und damit suggeriert, die Wirkstoffmenge würde auf einmal appliziert. Damit würde der potenzielle Verwurf – er fällt ja je Gabe an – unterschätzt.

Zur Berücksichtigung der den Krankenkassen tatsächlich anfallenden Kosten: Unter 3.3.3 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses steht explizit:

- Geben Sie ... an, wie hoch die Apothekenabgabepreise ... sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der ... Rabatte ... anzugeben.

Es gibt Arzneimittel – dafür gibt es begründete Quellen –, die ausschließlich als Zubereitung in der Apotheke abgegeben werden. Dies bedeutet, dass die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten im Einzelfall auch geringer ausfallen können, als wenn Fertigarzneimittel abgegeben werden. Das hängt von der Anzahl der Packungen ab, die pro Zyklus oder pro Gabe verwendet werden. Wir würden stark dafür plädieren, dies entsprechend zu berücksichtigen, weil es die tatsächlichen Kosten und damit die Versorgungsrealität abbildet.

Aus meiner Sicht entsteht die Frage, ob man die Zubereitungskosten, die anfallen, unter 3.3.3 – Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – oder unter 3.3.4 – Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – abbilden soll. Bei Zubereitungen entfällt nämlich der Apothekenabschlag, und das ist ein Teil der gesetzlichen Rabatte, die in 3.3.3 berücksichtigt werden. Daher regen wir an, das an dieser Stelle anzuführen.

Letzter Punkt. Die Infusionspauschalen wurden nicht berücksichtigt. Wir würden uns gerne abgrenzen, weil bei nab-Paclitaxel eine intravenöse Infusion von nur 30 Minuten erforderlich ist – im Vergleich zu drei Stunden bei konventionellem Paclitaxel. Dies hat Auswirkungen auf die Praxis der klinischen Betreuung. Dass bei nab-Paclitaxel wie bei Paclitaxel vier Stunden angesetzt wurden, ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Das wird alles wortprotokolliert, und wir werden das in die Bewertung natürlich einbeziehen. – Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai):

Das waren sehr viele Punkte. Ich kann nur zu einem Punkt etwas sagen: Ich glaube, wir können hier keine ausführliche Methodendiskussion führen. Ich kann Ihnen aber immerhin sagen, dass wir durch das IQWiG auf den Fehler bei der Verabreichungsdauer von nab-Paclitaxel aufmerksam gemacht wurden. Wir haben diesen Fehler korrigiert und die Berechnungen neu vorgelegt, sodass Sie sich da keine Sorgen mehr machen müssen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Dann haben wir auch das Thema Kosten diskutiert und sind damit am Ende dieser Anhörung.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie die Anhörung mit uns gemeinsam durchgeführt haben. Wir werden auf der Grundlage der Anhörung, auf der Grundlage Ihrer Stellungnahme, auf der Grundlage der IQWiG-Bewertung zu einer abschließenden Bewertung kommen. Das Weitere werden Sie dann von uns hören.

Ich bedanke mich noch einmal und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag in Berlin. Danke schön.

(Schluss der Anhörung: 10.47 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: 2011-D-005 (Eribulin)**

Datum: 25.05.2011

Indikation für die Recherche: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Berücksichtigte Wirkstoffe: Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin), Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin, Capecitabin, Gemcitabin, Mitoxantron, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Mitomycin, Fluorouracil, Methotrexat, Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 13.05.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab 123 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 28 Quellen eingeschlossen. Durch die Handsuche wurden ergänzend drei ältere systematische Reviews von besonderer Bedeutung (Cancer Care Ontario 2003, Carrick 2004, Jones 2004) sowie ein IQWiG-Bericht und zwei Beschlüsse des G-BA in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 34 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurde drei Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren von Eribulin identifiziert und eingeschlossen (EMA / CHMP 2011, NHSC 2009, NICE 2011).

G-BA / IQWiG	
<p>G-BA DMP Brustkrebs 2006</p>	<p><i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt. <p><i>Therapie bei metastasierten Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine endokrine Therapie ist meist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. • Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, hormonresistentem Brustkrebs, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen. • Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu soll die Ärztin/der Arzt prüfen, ob die betroffene Patientin im Einzelfall vom Einsatz einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab, in der Regel in Kombination mit einer geprüften Chemotherapie, profitieren kann.
<p>G-BA Beschluss zur Aktualisierung von DMP Brustkrebs vom 17.3.2011</p>	<p><i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Identisch zu oben. <p><i>Therapie bei metastasierten Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. • Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem

	<p>Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.
<p>IQWiG Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs 2008</p>	<p><i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden. <p><i>Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen. • In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 2, NBCC TR: LoE II; SIGN: LoE 1+, 2+). • Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt. • Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). • In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabine (LoE 1+, GoR A) empfohlen. • In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen. • Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B, ++). • Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++). • Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie. • Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen.

Cochrane Reviews	
Butters	Auswirkungen der Ergänzung einer Chemotherapie (bestehend aus mind. 2 Wirkstoffen) durch einen weiteren Wirkstoff bei metastasierten Tumoren:

<p><u>Addition</u> of drug/s to a <u>chemotherapy</u> regimen for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • keine stat. signifikante Differenz beim Gesamtüberleben (HR 0,96; 95% KI 0,87 bis 1,07, p = 0,47) und bei der Zeit zur Progression (HR 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07, p = 0,31). Keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse. • Signifikante Vorteile der Ergänzung bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,21, 95% KI 1,01 bis 1,44, p = 0,04) bei einer sign. Heterogenität.
<p>Carrick</p> <p><u>Single</u> agent versus <u>combination</u> <u>chemotherapy</u> for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.</p>	<p>Vergleich zwischen einer Mono-Chemotherapie vs. Kombinationschemotherapie bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Kombinationstherapien (HR 0,88; 95% KI 0,83-0,93, p<0,00001; keine sign. Heterogenität) • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Taxane (HR 0,82; 95% KI 0,75-0,89, p<0,00001) • Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Anthrazykline (HR 0,94; 95% KI 0,86-1,02, p=0,15). • Stat. sign. höhere Toxizität bei Kombinationstherapie. • Keine Aussagen möglich zum Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und einer sequentiellen Therapie.
<p>Carrick</p> <p><u>Platinum</u> containing regimens for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.</p>	<p>Platin-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben (HR 1,00; 95% KI 0,88 bis 1,15, p=0,96) mit geringer Heterogen. • Kein stat. sign. Differenzen bei der Zeit zur Progression (HR 1,06; 95% KI 0,95 bis 1,19, p=0,31) mit sign. Heterogen.. • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,47; KI 95% 1,23 bis 1,76, p=0,0001) mit sign. Heterogenität. • Stat. sign. höhere Toxizität bei Platin-haltigen Chemotherapien
<p>Gheri</p> <p><u>Taxane</u> containing regimens for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD003366</p> <p>(auch: Gheri D. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005; 93 (3): 293-301)</p>	<p>Taxan-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,93; 95% KI 0,86 bis 1,00, p=0,05), keine sign. Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,92; 95% KI 0,85 bis 0,99, p=0,02) bei sign. hoher Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxan-haltige Chemotherapien (OR 1,34, 95% KI 1,18 bis 1,52, p<0,00001) bei sign. hoher Heterogenität.
<p>Lord</p> <p><u>Antitumour</u> <u>antibiotic</u> containing regimens for metastatic breast cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.</p>	<p>Antibiotische Chemotherapien (Anthrazyklin, Anthracendion oder andere) vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben für die antibiotische Chemotherapie vs. andere Chemotherapien (HR 0,96; 95% KI 0,90 bis 1,02) sowie Anthrazyklin-haltige vs. nicht-antibiotische Chemotherapien (HR 0,97; 95% KI 0,91-1,04), keine sign. Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin-haltige vs. andere Chemotherapien (HR 0,88; 95% KI 0,78-0,99, p=0,028) bei hochwertigen Studien. • Hierbei stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin als Ersatz für Methotrexat oder Methotrexat+Fluorouracil+Vincristin in CMF-

(Update 2006)	<p>(Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) oder CMFVP-Chemotherapien (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin, Prednison), (HR 0,86; 95% KI 0,75-0,98, p=0,028)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression bei Zytostatika-haltigen Therapien (HR 0,84; 95% KI 0,77 bis 0,91) bei sign. hoher Heterogenität. • Stat. sign. Vorteil bei der Tumor-Response-Rate (OR 1.33; 95% KI 1,21 bis 1,48) bei sign. hoher Heterogenität.
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
Nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan	
<p>Jassem</p> <p>The clinical efficacy of <u>cytotoxic agents</u> in locally advanced or metastatic breast cancer patients <u>pretreated with an anthracycline and a taxane</u>: a systematic review.</p> <p>Eur J Cancer. 2009 Nov;45(16):2749-58</p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluorouracil) 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin oder Vinorelbin+Capecitabin).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme 1 RCT mit stat. signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate (p = 0,0028)). • Stat. signifikanter Vorteil in der Gesamt-Response-Rate zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; p = 0,001) in einem RCT. • Stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Vinorelbin (3,4 Monate) vs. Capecitabin (6,1 Monate, HR 0,46, p=0,001) und vs. Vinorelbin+Capecitabin (12,7 Monate, HR 0,37, p=0,001) in der retrospektiven Studie. Kein sign. Unterschied zwischen Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin. • Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responsedauer.
<p>Moreno-Aspitia</p> <p><u>Anthracycline- and/or taxane-resistant</u> breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends.</p> <p>Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1619-40.</p>	<p>Eingeschlossen: 16 Studien der Phase II oder III (Ergebnisse zu Ixabepilon hier nicht übernommen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin: 2 Phase II Studien ohne Vergleichsarm eingeschlossen (Studie 1: Gesamt-Response-Rate 20% (95% KI, 14%–28%); Zeit zur Progression: 3,1 Mon.; Gesamtüberleben: 12,8 Mon.; Studie 2: Gesamt-Response-Rate 26% (95% KI, 15,7%–35,6%); Zeit zur Progression: 3,2 Mon. (95% KI 2,3-4,3); Gesamtüberleben: 12,2 Mon. 95% KI 8,0-15,3) • Gemcitabin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Gemcitabin+Paclitaxel vs. Paclitaxel bei Gesamtüberleben (18,6 Monate vs. 15,8 Monate, p<0,049), Zeit zur Progression (6,1 Monate vs. 4 Monate, p<0,001), Gesamt-Response-Rate (41,4% vs. 26,2%, p<0,001). • Paclitaxel-Albumin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Paclitaxel-Albumin vs. Paclitaxel bei Gesamt-Response-Rate (33% vs. 19%, p=0,001) und Zeit zur Progression (23 vs. 16,9 Wochen, p=0,006). • Vinorelbin (zusätzliche Diskussion, keine US-Zulassung): keine RCTs zur Monotherapie genannt (Gesamtüberleben in zwei einarmigen Studien zwischen 6 und 8,1 Monaten (Median) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan), 1 RCT zeigt keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin und Vinorelbin+Gemcitabin.
<p>Jones</p> <p>Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of <u>capecitabine</u> (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse vorliegender Studie (unkontrollierte Phase II-Studien und Beobachtungsstudien) deuten auf einen Effekt der Capecitabin-Monotherapie (Medianes Gesamtüberleben zwischen 8,1 und 15,2 Monaten) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan. Keine validen Schlussfolgerungen möglich, da keine RCTs zur Capecitabin-Monotherapie vorliegen. • Capecitabin+Docetaxel ist der Behandlung mit Docetaxel (1 RCT) beim Gesamtüberleben (14,5 vs. 11,5 Monate; HR=0,775, 95% KI 0,634-0,947) und

Health Technology Assessment 2004 ; Vol. 8: No. 5	bei der Zeit zur Progression (6,1 vs. 4,2 Monate; HR=0,652, 95% KI 0,545-0,780) signifikant überlegen.
Cancer Care Ontario (CCO), Breast Cancer Disease Site Group <u>Vinorelbine</u> in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. 2003	Vinorelbin als Second-line-Therapie in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs (Phase III) und 13 Phase II Studien. Ergebnisse aus RCTs: <ul style="list-style-type: none"> • Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Vinorelbin vs. Melphalan nach Anthrazyklin-Vorbehandlung (Median: 35 vs. 31 Wochen, p=0,034, aus 1 RCT). • Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Doxorubicin vs. Doxorubicin (1 RCT) • Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Fluorouracil vs. Docetaxel (1 RCT) • Keine stat. sign. Differenzen bei Repsonse zw. Vinorelbin vs. Fluorouracil+Leucovorin vs. Fluorouracil+Mitoxantron • Fazit der Autoren: Vinorelbin ist eine akzeptable Option in der Second-line-Therapie oder späteren Therapien bei metastasierten Tumoren.
Sonstige Chemotherapien	
Bria Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2005 ; 103 (4): 672-9	Taxane+Anthrazykline vs. Anthrazykline ohne Taxane Eingeschlossen: 7 RCTs in einer Meta-Analyse (2 unterschiedliche Berechnungsmethoden) <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Taxane+Anthrazykline vs. Anthrazyklin-basierte Chemotherapien in der First-line Behandlung. • Unklares Ergebnis bei der Zeit zur Progression je nach Methode RR 1,10 (95% KI 1,00-1,21, p=0,05) bzw. RR 1,06 (95% KI 0,99-1,13, p=0,07) • Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxane+Anthrazykline mit RR 1,21 (95% KI 1,10-1,32, p = 0,001) bzw. RR 1.21 (95% KI 1,12.1,30, p=0,001).
Piccart-Gebhart <u>Taxanes</u> alone or in combination with <u>anthracyclines</u> as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 (12): 1980-6.	Eingeschlossen: 11 RCTs zur First-line-Behandlung metastasierter Tumore. <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie in der Response-Rate (Nonresponse OR 1,29; 95% KI 0,99-1,70, p=0,063). • Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie im Gesamtüberleben HR 1,01 (95% KI 0,88-1,16, p =0,90). • Stat. sign. Vorteil für Anthrazyklin-Monotherapie vs. Taxane im PFS mit HR 1,19 (95% KI 1,04-1,36, p =0,011), sign. erhöhte Heterogenität.
Wilcken <u>Chemotherapy</u> in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. Eur J Cancer. 2008 Oct; 44 (15): 2218-25	Chemotherapie bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 63 RCTs (mit je N>150). <i>8 Studien mit sign. Differenzen im Gesamtüberleben</i> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,0004 • Docetaxel+Capecitabin vs. Docetaxel: 14,5 vs. 11,5 Monate, p=0,0126 • Doxorubicin+Paclitaxel vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 23,3 vs. 18,3 Monate, p=0,013 • Paclitaxel+Gemcitabin vs. Paclitaxel: 18,5 vs. 15,8 Monate, p=0,018 • Docetaxel+Doxerubicin vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 22,6 vs. 16,2 Monate, p=0,019 • Capecitabin vs. Fluorouracil+Methothrexat+Cyclophosphamid: 22,0 vs. 18,0 Monate,p=0,02 • Docetaxel vs. Paclitaxel: 15,4 vs. 12,7 Monate, p=0,03 • Etoposid+Ciplatin vs. Paclitaxel: 14,0 vs. 9,5 Monate, p=0,039 Keine sign. Differenzen zw. der sequentiellen Therapie und Poly-Chemotherapie (aus 3 RCTs).
Bevacizumab	
Lee	Meta-Analyse zu Bevacizumab bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 4

<p><u>Bevacizumab</u> for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs 2011; 29 (1): 182-8.</p>	<p>RCTs (davon 2 als Abstracts). 3 RCTs zu First-line-Therapie, 1 RCT zu vorbehandelten Patientinnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung (HR 0,92; 95% KI 0,82-1,03, p=0,15, I²=67,1%). Grenzwertig stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für die Subgruppenanalyse der First-line-Behandlung (HR 0,88; 95% KI 0,77-1,0, p=0,048, I²=0%).
<p>Valachis</p> <p><u>Bevacizumab</u> in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> <p>Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(1):1-7</p>	<p>Meta-Analyse zur Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 5 RCTs (davon 2 als Abstracts).</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Addition der Chemotherapie um Bevacizumab (HR 0,90; 95% KI 0,80-1,03, p=0,119). Stat. sign. Vorteil beim PFS (HR 0,70; 95% KI 0,60-0,82, p<0,001, bei sign. hoher Heterogenität) für Bevacizumab. Keine Heterogenität in der Subgruppe der Studien mit Bevacizumab+Taxan vs. Taxan. Kein sign. Ergebnis in der Subgruppe Bevacizumab+Capecitabin vs. Capecitabin. Stat. sign. Vorteil bei der Response-Rate (RR 1,26; 95% KI 1,17-1,37, p<0,001) für Bevacizumab.
Lapatinib	
<p>Amir</p> <p><u>Lapatinib</u> and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer.</p> <p>Cancer Treat Rev 2010; 36 (5):410-5</p>	<p>Meta-Analyse zu Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib vs. ohne Lapatinib bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. sign. Vorteil für eine Lapatinib-Behandlung beim Gesamtüberleben (HR 0,80; 95% KI 0,67-0,97, p=0,02). Der Gesamteffekt ist in der Subgruppenanalyse auf die Fälle mit HER2/Neu-positiven Tumoren zurückzuführen.
<p>Riera</p> <p><u>Lapatinib</u> for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review.</p> <p>Sao Paulo Med J. 2009 Sep;127(5):295-301.</p>	<p>Lapatinib in der First- oder Second-line-Therapie. Eingeschlossen: 1 RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab in der First-line-Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. sign. Vorteil für Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin in der Zeit zur Progression (Mittelwert 8,4 vs. 4,4 Monate, p<0,001) Keine sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin
<p>Jones.</p> <p><u>Lapatinib</u> for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess 2009; 13 Suppl 3 1-6.</p>	<p>Teil des NICE-STA zu Lapatinib. Eingeschlossen: 1 RCT zu Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin (Median 67,7 v. 66,6 Wochen, HR 0,78; 95% KI 0,55-1,12, p=0,177). Stat. sign. Differenz in der Zeit zur Progression zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 18,6 Wochen, HR 0,57; 95% KI 0,43-0,77, p=0,00013). Stat. sign. Differenz im PFS zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 17,6 Wochen, HR 0,55; 95% KI 0,41-0,74, p=0,000033).

Leitlinien	
<p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma.</p> <p>Chemotherapie bei</p>	<p><i>First-line Behandlung (nur Mono-Therapien in die Übersicht übernommen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposom. Anthrazyklin (LoE 1b GoR A / ++) Docetaxel, Paclitaxel (LoE 1b GoR A / ++) Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +) Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +) Capecitabin (LoE 2b GoR B / +)

<p>metastasiertem Mammakarzinom. (Version 2011.1D; Präsentationsfolien) 2011</p>	<p><i>Nach Anthrazyklin-Vorbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (LoE 1a GoR A / ++) • Paclitaxel (LoE 1a GoR A / ++) • Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++) • Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +) • Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 2b GoR B / +) • Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +) • Docetaxel+Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 1b GoR B / +/-) • Gemcitabin (LoE 3b GoR B / +/-) • Etoposid+Cisplatin (LoE 2b GoR B / +/-) • Eribulin (LoE 1b GoR B / +/-) <p><i>Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimentelle Therapien in Studien (++) • Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++) • Doxorubicin (peg-liposomales) (LoE 2b, GoR B / +) • Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +) • Gemcitabin+Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +/-) • Gemcitabin+Cisplatin (LoE 3, GoR B / +/-) • Gemcitabin+Capecitabin (LoE 3, GoR C / +/-) • Ixabepilon+Capecitabin (LoE 1b, GoR B / +/-) • Eribulin (LoE 1b, GoR B / +/-)
<p>Crump / Cancer Care Ontario (CCO) The Role of <u>Trastuzumab</u> (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer Practice Guideline Report #1-15 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab+Paclitaxel ist empfohlen in der First-line-Therapie bei HER-2-überexprimierenden Tumoren. • Keine Empfehlung für Trastuzumab+Doxorubicin. • Keine RCT zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie.
<p>Dent/ Cancer Care Ontario (CCO) The Use of <u>Bevacizumab</u> in Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #12 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Addition von Bevacizumab zu einer Taxan-basierten First-line-Therapie kann zur Verbesserung im PFS führen. • Die Addition von Bevacizumab zu einer Second-line-Chemotherapie und späteren Phasen wird nicht empfohlen.
<p>Dent. Cancer Care Ontario (CCO) The Role of <u>Gemcitabine</u> in the Management of Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review, Breast Cancer Disease Site Group. Evidence-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin-Monotherapie sollte nicht in der Third-line Therapie oder First-line-Therapie bei metastasierten Tumoren eingesetzt werden, wenn eine Anthrazyklin-Behandlung in Frage kommt (1 RCT First-line, Gesamtüberleben Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,004). • Kann als Alternative in Kombination mit einem Taxan als First- oder Second-line Therapie zur Taxan-Kombinationen (Capecitabin+Docetaxel) eingesetzt werden. • Die Kombination Gemcitabin+Paclitaxel hat stat. sign. Vorteile vs. Paclitaxel-Monotherapie im Gesamtüberleben bei Patienten mit einer neo- oder adjuvanten Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin (18,5 vs. 15,8 Monate, HR 0,775, 95% KI 0,627-0,959). • Gemcitabin+Epirubicin+Paclitaxel sollten nicht als First-line-Therapie eingesetzt

<p>based Series #1-12. 2010</p> <p>Dent. <u>Gemcitabine</u> in the management of metastatic breast cancer: a systematic review.</p> <p>Breast Cancer Res Treat. 2008 Apr;108(3):319-31</p>	<p>werden, wenn eine Anthrazyklin-Poly-Chemotherapie in Frage kommt.</p>
<p>Dent / Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The Role of <u>Liposomal Doxorubicin</u> in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #4 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Liposom. Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid kann als Alternative zu einer Anthrazyklin-Monotherapie oder Anthrazyklin+Cyclophosphamid eingesetzt werden (sign. geringere Kardiotoxizität).
<p>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) / Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</p> <p>Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.</p> <p>2008</p>	<p><i>Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom:</i></p> <p><i>Chemotherapie</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. (LoE 1a, GoR 0) • Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden. (LoE 1a, GoR B) <i>(Anmerkung: Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.)</i> • Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: <ul style="list-style-type: none"> – Anthrazykline (auch in liposomaler Form) – Anthrachinone – Taxane – Vinorelbin – Fluorpyrimidine – • Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. (LoE 1a, GoR B) <i>(Anmerkung: Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so sollten diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.)</i> • Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden. (LoE 2b, GoR B) <i>Trastuzumab, Lapatinib</i> • Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen. (LoE 1b, GoR B) <i>Bevacizumab</i> • Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden. (GCP)
<p>Cardoso / European Society for Medical Oncology (ESMO)</p> <p>Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO</p> <p>Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapeutische Behandlung bei hormonrezeptor-negativen Tumoren. Er einzige Standard mit einem Evidenz-Level 1 nach Progression und adjuvanter Behandlung mit Anthrazyklinen sind die Taxane-basierten Behandlungsschemata. (Empfehlungsgrad I-A). Die Auswahl des besten Wirkstoffs sollte individualisiert erfolgen. • Sequentielle Behandlung mit Monotherapien ist (mit Ausnahme von begründeten Fällen) der Kombinationstherapie vorzuziehen. • Es besteht kein Standard für Patientinnen, die eine Second-line oder weitere Behandlungsstufen benötigen. Es liegen keine Daten zur Überlegenheit einer bestimmten Behandlung vor. • Trastuzumab sollte frühzeitig bei HER2-positiven Fällen eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad II-B)

<p>follow-up. Annals of Oncology 21 (Suppl. 5): v15–v19, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> Keine explizite Empfehlung für Lapatinib und Bevicizumab.
<p>Hamm/ Cancer Care Ontario (CCO) The Role of <u>Albumin-bound Paclitaxel</u> (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #6 2007</p>	<ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel-Albumin kann eingesetzt werden bei metastasierten Tumoren, wenn Paclitaxel in der First- oder Second-line-Therapie in Frage kommt und keine Vorbehandlung mit einem Taxan erfolgte.
<p>Madarnas / Cancer Care Ontario (CCO) The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #13. 2009</p>	<p>2 RCTs eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Frauen nach Progression einer Trastuzumab-basierten Therapie (nach maximal 1 Chemotherapie) ist eine Fortsetzung mit Trastuzumab+Capecitabin vs. Capecitabin mit einem sign. Vorteil in PFS assoziiert (1 RCT) (median 8,2 vs. 5,6 Monate, HR=0,69, 95% KI: 0,48-0,97, p=0,0338) Keine sign. Verbesserung im Gesamtüberleben in beiden RCTs.

NICE

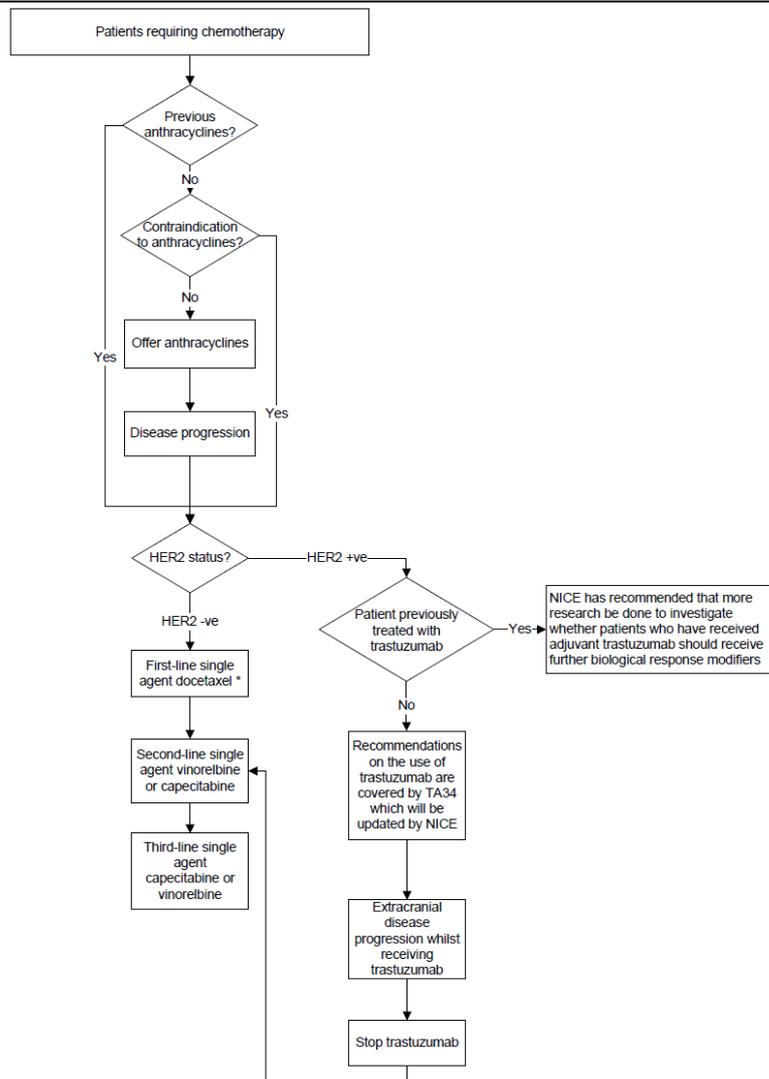
Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009

NICE

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment – Evidence Review

o.J.

Ersetzt die NICE-Berichte zu Capecitabin, Vinorelbin und Taxanen.



- Bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium, für die eine *Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet* ist (Kontraindikation oder bereits erfolgte Vorbehandlung) soll eine systemische Chemotherapie in der folgenden Sequenz angeboten werden:
 - *First-line*: Docetaxel Monotherapie*
 - *Second-line*: Vinorelbin** oder Capecitabin*** Monotherapie
 - *Third-line*: Capecitabin oder Vinorelbin Monotherapie (je nach Einsatz in der Second line Therapie).
- Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel (entsprechend der Zulassung) ist empfohlen als Option für die Behandlung metastasierter Stadien nur wenn Docetaxel Monotherapie oder Docetaxel in Kombination mit Capecitabin ebenso geeignet sind (in den meisten Fällen sollten die Patientinnen mit einer Taxan-Monotherapie (vorzugsweise Docetaxel) beginnen, gefolgt von einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Capecitabin, gefolgt von Capecitabin oder Vinorelbin.)
- Bei Patienten in Behandlung mit Trastuzumab im fortgeschrittenen Stadium, soll die Behandlung abgebrochen werden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS. Kein Abbruch bei Progression innerhalb des ZNS.

* Evidenz zu Docetaxel-Therapie: 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs.

** Evidenz zu Vinorelbin-Monotherapie: 1 RCT (vs. Capecitabin) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe

*** Evidenz zu Capecitabin-Monotherapie: 9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie.

<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 2.2011 2011</p>	<p><i>Rezidivierende oder metastasierte Tumoren</i> (es bestehen keine Evidenz für die Vorteile der Poly-Chemotherapie vs. sequent. Ansätze)</p> <p><i>Bevorzugte</i> chemotherapeutische Monotherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline (Doxorubicin, liposom. Doxorubicin, Epirubicin) (GoR 2A) • Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin) (GoR 2A) • Capecitabin, Gemcitabin (GoR 2A) • Vinorelbin, Eribulin (GoR 2A) <p><i>Andere</i> chemotherapeutische Monotherapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid (GoR 2A), Mitoxantron (GoR 2A), Cisplatin (GoR 2A), Etoposid (GoR 2B), Vinblastin (GoR 2A), Fluorouracil (GoR 2A), Ixabepilon (GoR 2A) <p>Aufgeführte präferierte und andere Poly-Chemotherapien hier nicht übernommen.</p>
<p>SIGN Management of breast cancer in women. 2005</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline sollen angewandt werden im adjuvanten Behandlungssetting. Epirubicin kann aufgrund von selteneren kardialen Ereignissen präferiert werden. (LoE 1++/4, GoR A) • Taxane sollen in Betracht gezogenen werden im fortgeschrittenen Stadium. (LoE 1++, GoR A) • Trastuzumab sollte auf Fälle mit HER-2-überexprimierenden Tumoren beschränkt werden. (LoE 1+/2+, GoR C) • Kombinationstherapie mit Trastuzumab+Taxan ist empfehlenswert im metastasierten Stadium. (LoE 1+/2+, GoR A) • Capecitabin oder Vinorelbin (LoE 1+/3) soll im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden. (GoR A)

LoE: level of evidence, GoR: grade of recommendation, PFS: progression free survival, HER: human epidermal growth factor receptor

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>EMA / CHMP 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit der zusätzlichen Vorbehandlung mit Capecitabin (neben Anthrazykline und Taxane) in der Eribulin-Phase II Studie "Study 211" • EPAR/ Eribulin Phase III Studie: Subgruppenanalyse und Stratifizierung nach Vorbehandlung mit Capecitabin (73% der Studienpopulation). Tendenz zum längeren Gesamtüberleben für Eribulin vs. Kontrollgruppe bei Vinorelbin- oder Capecitabin-refraktären Patientinnen. • EPAR: ein direkter Vergleich zwischen Eribulin und Capecitabin in der Third-line-Therapie wäre von Interesse.
<p>National Horizon Scanning Centre Eribulin for locally advanced or metastatic breast cancer – third line; monotherapy. 2009</p>	<p>Existierende Komparatoren und Behandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • First line Chemotherapie: üblicherweise Anthrazyklin-basierte Behandlung oder Kombination von Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil. • Bei Progression nach Behandlung mit Anthrazyklin beinhalten andere chemotherapeutische Optionen Monotherapie und Kombinationen von Taxanen, Capecitabin, Vinorelbin, Lapatinib und Gemcitabin.
<p>NICE Single Technology Appraisal. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Final Scope. 2011</p>	<p>Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbin • Capecitabin • Gemcitabin

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 13.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees with qualifier: DT	3364
#2	(advanced) or (metastatic) or (metastasized) or (metastasised) or (stage NEXT IV)	27903
#3	(recurrent) or (recurrence)	26739
#4	(#2 OR #3)	51987
#5	(#1 AND #4)	1908
#6	(#5), from 2005 to 2011	529

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [37] | Clinical Trials [389] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [63] | Cochrane Groups [0]

7 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 11 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 13.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Majr]	20527
#5	Search advanced OR metastatic OR metastasized OR metastasised OR recurrent OR recurrence OR "stage IV"	1119181
#6	Search (#4) AND #5	9959
#7	Search (#4) AND #5 Limits: Meta-Analysis	97
#8	Search (#4) AND #5 Limits: Systematic Reviews	263
#9	Search (#7) OR #8	263
#10	Search (#7) OR #8 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	153
#12	Search (((((((((((((((((((Eribulin) OR halaven) OR Anthracycline*) OR Doxorubicin) OR Epirubicin) OR Taxane*) OR Docetaxel) OR Paclitaxel) OR vinorelbine) OR vinblastine) OR vincristine) OR capecitabine) OR gemcitabine) OR mitoxantrone) OR ifosfamide) OR cyclophosphamide) OR Mitomycin) OR Fluorouracil) OR methotrexate) OR Trastuzumab) OR Lapatinib) OR Bevacizumab	206311
#13	Search (#10) AND #12	85

80 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 123 Quellen.

Literatur:

Amir E, Ocana A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (5): 410-5.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2011.1D. Stand: März 2011. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/g_mamma_11_1_0_d_20_cytotoxic_therapy_metastatic_bc.pdf, Zugriff am 13.05.2012.

Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, Vanni B, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (4): 672-9.

Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Stand: November 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (11): CD003368.pub3.

Cancer Care Ontario (CCO). Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. Stand: November 2003. *Cancer Care Ontario: Toronto*, 2003.

Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v15-v19.

Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2): CD003374.pub3.

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Stand: April 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD003372.pub3.

Crump M, Trudeau M, Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group. The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. Stand: Juni 2010. *Toronto: Cancer Care Ontario*, 2010.

Dent R, Haynes AE, Enright K, Hamm C, Trudeau M, Eisen A. The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. *Toronto: Cancer Care Ontario*, 2009.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer. *Toronto: Cancer Care Ontario*, 2007.

Dent S, Rumble RB, Vandenberg T, Clemons M, Messersmith H. The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Toronto: Cancer Care Ontario*, 2007.

Dent S, Messersmith H, Trudeau M. Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108 (3): 319-31.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: W. Zuckschwerdt Verlag, 2008.

European Medicines Association (EMA). European Public Assessment Report for eribulin (Halaven®). EMEA/H/C/002084: 20 January 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. Vom 17. März 2011. *Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss*, 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV). Vom 23. Januar 2006. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006.

Gheri D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2): CD003366.pub2.

Hamm C, Walker-Dilks C. The Role of Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag V06-05 Version 1.0 Stand: 29.09.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer 2009; 45 (16): 2749-58.

Jones J, Takeda A, Picot J, von KC, Clegg A. Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess 2009;13 (Suppl 3):1-6.

Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Health Technol Assess 2004; 8 (5).

Lee JB, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Kim YH, Kim JS, Seo JH. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs 2011; 29 (1): 182-8.

Lord S, Gheri D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD003367.pub2.

Madarnas Y, Haynes AE, Eisen A. The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. Clin Ther 2009; 31 (8): 1619-40.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site, Zugriff am 17.05.2011.

National Horizon Screening Centre (NHSC). Eribulin for locally advanced or metastatic breast cancer - third line; monotherapy. Birmingham: NHSC, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment- evidence review. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. Final Scope. Stand: 2011. London: NICE, 2011.

Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (12): 1980-6.

Riera R, Soares PC, Puga ME, Ferraz MB. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. Sao Paulo Med J 2009; 127 (5): 295-301.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women: A national clinical guideline. Stand: Dezember 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>, Zugriff am 16.05.2011.

Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2010; 122 (1): 1-7.

Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007. Eur J Cancer 2008; 44 (15): 2218-25.