

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 22. Januar 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16

## 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 oder nach Ablauf eines befristeten Beschlusses 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 Vergleichstherapie,
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

Am 1. Mai 2011 wurde Eribulin als Wirkstoff des Arzneimittels Halaven<sup>®</sup> erstmals in den Verkehr gebracht. Die erstmalige Zulassung von Eribulin (Halaven<sup>®</sup>) wurde für das folgende Anwendungsgebiet ausgesprochen:

„Das Arzneimittel Halaven<sup>®</sup> 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 Brustkrebs-erkrankung 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.“

In seiner Sitzung am 19. April 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Eribulin im erstmalig zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 19.04.2014 befristet.

Vor Ablauf der Befristung hat der pharmazeutische Unternehmer in Erwartung einer Änderung des zugelassenen Anwendungsgebietes eine Verlängerung der Befristung beim G-BA beantragt, um zu ermöglichen, dass nur ein Nutzenbewertungsverfahren auf Basis des dann zugelassenen Anwendungsgebietes durchgeführt wird. Aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer erwarteten Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes, in dem das bisherige Anwendungsgebiet enthalten ist bzw. dieses ersetzt, hat der G-BA in seiner Sitzung am 3. April 2014 eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum Zeitpunkt vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes, spätestens bis zum 01.08.2014 beschlossen. Hiermit wurde eine aus fachlichen und verfahrensökonomischen Erwägungen heraus als sinnvoll erachteter Gleichlauf der anstehenden Bewertungsverfahren ermöglicht. Die der Befristung zugrunde liegenden Fragestellungen hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens bleiben hiervon unberührt.

Am 27. Juni 2014 wurde Eribulin für das folgende neue Anwendungsgebiet zugelassen:

„HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“

Im Vergleich zu dem erstmalig zugelassenen Anwendungsgebiet wird dies als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft.

Bei dem neuen Anwendungsgebiet handelt es sich im Vergleich zu dem erstmalig zugelassenen Anwendungsgebiet im Wesentlichen um eine Erweiterung des Indikationsanspruches auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Daneben enthält das neue Anwendungsgebiet vollständig das erstmalig zugelassene Anwendungsgebiet, welches dem befristeten Beschluss des G-BA vom 19. April 2012 zugrunde liegt. Somit können die anliegenden Bewertungsverfahren, zum einen aufgrund der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes und zum anderen aufgrund des Ablaufs der Geltungsdauer des Beschlusses des G-BA vom 19. April 2012, zusammengefasst und die erneute Nutzenbewertung von Eribulin auf Basis des neuen Anwendungsgebietes vom 27. Juni 2014 vorgenommen werden. Der vorliegende Beschluss bezieht sich somit auf das gesamte Anwendungsgebiet.

Am 25. Juli 2014 hat der pharmazeutische Unternehmer nach den oben genannten Maßgaben fristgerecht, d.h. spätestens am Tag des Fristablaufs sowie innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über eine Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eribulin beim G-BA eingereicht (5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 und 5 Verfahrensordnung des G-BA).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](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 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Eribulin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven®) gemäß Fachinformation:

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

### Zweckmäßige 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
- 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

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER-2 positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.

Sofern angezeigt: Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Mitomycin, Eribulin, Trastuzumab, Trastuzumab Emtansin, Lapatinib.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Trastuzumab Emtansin (Beschluss vom 19. Juni 2014):

Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend, wurde für Trastuzumab Emtansin gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline, sind die erforderlichen Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht worden, weshalb ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Für Patientinnen mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, sind die erforderlichen Nachweise gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erbracht worden, weshalb ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

– Eribulin (Beschluss vom 19. April 2012):

Für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, wurde für Eribulin gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, wurde festgestellt, dass für Eribulin gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vorliegt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. In der vorliegenden Therapiesituation wird die weitere Behandlung patientenindividuell unter Berücksichtigung von Tumorbiologie, Vortherapien in der adjuvanten und/oder fortgeschrittenen Situation und Allgemeinzustand des Patienten bestimmt. Da mit der Anwendung von Eribulin patientenindividuell eine Therapieentscheidung für eine weitere Chemotherapie getroffen wird, ist davon auszugehen, dass für die Patienten, die laut vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Eribulin infrage kommen, eine weitere Chemotherapie eine geeignete Therapieoption darstellt.

Die Evidenz zu Chemotherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet ist quantitativ wie qualitativ limitiert. Nach einer Anthrazyklin- und Taxan-Vortherapie erfolgt die weitere Therapie vorwiegend anhand patientenindividueller Entscheidungskriterien – eine standardisierte Therapiestrategie ist nicht vorgegeben. Für Capecitabin und Vinorelbin liegen in Leitlinien entsprechende Empfehlungen als Therapieoption nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung vor. Zudem findet in der klinischen Praxis die erneute Behandlung mit Wirkstoffen aus der Vortherapie – Anthrazykline und Taxane – Anwendung, sofern patientenindividuell die entsprechenden Voraussetzungen vorliegen, wie z.B. das zuvor erzielte Ansprechen oder die kumulative Toxizität.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs umfasst. Angesichts des Stellenwerts von Anti-HER2-Therapien in der Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs und eindeutiger Leitlinien, nach denen Patienten mit HER2-positiven Tumoren mit Therapien behandelt werden sollen, die Anti-HER2-Wirkstoffe enthalten, wird davon ausgegangen, dass bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt, kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nach Zulassungsstatus der Arzneimittel und vorliegender Evidenz eine Anti-HER2-Therapie mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination Trastuzumab in Betracht. Der Stellenwert von Trastuzumab Emtansin ist zum jetzigen Zeitpunkt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie der klinischen Erfahrung nicht abschließend beurteilbar, weshalb dieser in der Versorgung noch neue Wirkstoff bei vorliegender Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt worden ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:

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

Für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

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

Für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

Für Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

Begründung:

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse von zwei randomisierten, kontrollierten Studien vorgelegt: die EMBRACE-Studie, welche der erstmaligen Zulassung von Eribulin zugrunde lag und bereits in die erste Nutzenbewertung des G-BA vom 19. April 2012 einging, und die Studie 301, in der die Patientinnen überwiegend in einer früheren Therapielinie mit Eribulin behandelt wurden auf der die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes basiert.

#### *Studie EMBRACE*

Die EMBRACE-Studie wurde mit insgesamt 762 Patientinnen durchgeführt, die in einem Verhältnis von 2:1 einer Behandlung mit Eribulin (N = 508) oder einer Behandlung nach Wahl des Studienarztes (*Treatment of Physician's Choice* (TPC), N = 254) randomisiert zugeteilt wurden. Die Behandlung erfolgte unverblindet. Die Studie wurde multizentrisch an 135 Zentren in Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Lateinamerika, Südafrika, Australien und Asien in den Jahren 2006 bis 2010 durchgeführt.

In die Studie wurden Patientinnen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor zwei bis fünf vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon mindestens zwei Therapien zur Behandlung des Lokalrezidivs oder der metastasierten Erkrankung. Die Behandlung in der Studie entsprach daher vornehmlich der 3. Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Teilpopulation a), sind die

Studiendaten jener Patientinnen relevant, für die eine Therapie mit Capecitabin oder Vinorelbin vorgesehen war. Dies trifft für 198 Patientinnen (39,0 %) im Eribulin-Arm und für 110 Patientinnen (43,3 %) im Vergleichsarm der EMBRACE-Studie zu.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin für Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt (Teilpopulation b), werden die Studiendaten jener Patientinnen herangezogen, für die vom Studienarzt eine Therapie mit einem Anthrazyklin oder Taxan festgelegt worden war: 143 Patientinnen (28,1 %) im Eribulin-Arm und 65 Patientinnen (25,6 %) im Vergleichsarm der EMBRACE-Studie.

Zu der EMBRACE-Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu zwei Datenschnitten dargelegt. Der primäre Datenschnitt fand am 12. Mai 2009 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren 422 Patientinnen verstorben. Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens zu einem späteren Zeitpunkt angefordert. Diese Update-Analyse fand nach 589 Ereignissen am 3. März 2010 statt. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse eines dritten Datenschnitts vom 2. September 2014 vorgelegt. In der vorliegenden Bewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der drei Datenschnitte dargestellt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde der 3. Datenschnitt der EMBRACE-Studie herangezogen, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind.

#### *Studie 301*

Bei der Studie 301 handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie die mit 1102 Patientinnen durchgeführt wurde. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Eribulin (554 Patientinnen) oder Capecitabin (548 Patientinnen) randomisiert zugeteilt. An der Studie waren 210 Zentren in Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, Lateinamerika, Südafrika und Asien beteiligt. Die Studie begann 04/2006 und ist als noch laufend bis Februar 2015 angegeben, der finale Datenschnitt fand aber bereits im März 2012 statt.

In die Studie wurden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die zuvor bis zu 3 vorangegangene Chemotherapien erhalten hatten, davon aber nicht mehr als 2 zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. Die Vorbehandlung der Patientinnen sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben. In die Studie wurden allerdings auch Patientinnen eingeschlossen, die noch keine Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten hatten (220, 20,0 %). Die Mehrheit der Patientinnen (882, 80,0 %) hatte gemäß dem vorliegenden zugelassenen Anwendungsgebiet von Eribulin mindestens 1 Chemotherapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten. Dieser Teil der Studienpopulation wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Aufgrund des Vergleichs von Eribulin gegenüber Capecitabin sind diese Daten nur für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation a) relevant (Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können).

Für die Bewertung in der Teilpopulation a) „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ liegen zur Mortalität und den Nebenwirkungen Daten aus zwei Studien vor. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen Daten aus nur einer Studie vor (Studie 301) vor. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und auf Ebene der Endpunkte lassen sich Aussagen zum Zusatznutzen prinzipiell mit der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) der Kategorie „Beleg“ ableiten.

Für die Bewertung in der Teilpopulation b) „Patientinnen, für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommt“ liegen Ergebnisse aus nur einer Studie der



Nutzenbewertung zugrunde (EMBRACE-Studie), womit hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden könnten.

#### HER2-positive Patientinnen, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist

In der Studie 301 waren in der relevanten Teilpopulation a) „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ insgesamt 14,9 % der Patientinnen HER2-positiv. In der EMBRACE-Studie waren in der relevanten Teilpopulation a) insgesamt 14,3 % und in der relevanten Teilpopulation b) „Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen“ insgesamt 11,5 % der Patientinnen HER2-positiv.

Laut Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER-2 positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt, ist für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie.

Zu der sich hieraus ergebenden Fragestellung, inwieweit in den vorliegenden Studien die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt wurde, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Angaben vor, die keine hinreichende Beurteilung erlauben. Da HER2-positive Patientinnen in den Studien eingeschlossen wurden, die nicht mit Trastuzumab vorbehandelt waren (59 % bis 100 % der HER2-positiven Patientinnen waren mit Trastuzumab vorbehandelt), sowie unter Berücksichtigung, dass in Studie 301 Trastuzumab nicht in allen Studienzentren verfügbar war, liegen zudem konkrete Hinweise darauf vor, dass HER2-positive Patientinnen eingeschlossen wurden, für die durchaus eine Anti-HER2-Therapie hätte angezeigt gewesen sein können.

Darüber hinaus waren Patientinnen in den Studien eingeschlossen, deren HER2-Status nicht erhoben wurde und somit unbekannt ist: 17,7 % in Studie 301, 12,3 % bzw. 6,3 % in der EMBRACE-Studie, in den jeweils relevanten Teilpopulationen. Für diese Patientinnen ist unklar, wie hoch der Anteil mit positivem bzw. negativem HER2-Status ist und, ob für die Patientinnen mit positivem HER2-Status eine Anti-HER2-Therapie angezeigt gewesen wäre.

Nach den heutigen Versorgungsstandards und angesichts des Stellenwerts der Anti-HER2-Therapie ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen mit unbekanntem HER2-Status in der deutschen Versorgungsrealität gering ist.

Bei der Berücksichtigung dieser Studienergebnisse – Patientinnen mit HER2-positivem /-unbekanntem Status – ergeben sich Unsicherheiten für die Bewertung des Zusatznutzens. Zum einem ist es fraglich, inwieweit die Bestimmungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zutreffen und somit die betreffenden Daten für die Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a) und b) geeignet sind. Zum anderen ist es unklar, inwieweit diese Patientinnen in der Studie bzw. in der Vortherapie dem heutigen Versorgungsstandard entsprechend behandelt worden sind, womit eine Unsicherheit in der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität besteht.

In der Nutzenbewertung des IQWiG wurden aus den vorliegenden Studien nur Patientinnen mit negativem HER2-Status für die Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a) und b) herangezogen. Zudem wurde in den Teilpopulationen a) und b) eine Unterteilung nach HER2-Status vorgenommen (HER2-Status negativ / HER2-Status positiv oder unbekannt).

Demgegenüber werden in der vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a) und b) die Studienergebnisse der Studie 301 und Studie EMBRACE zugrunde gelegt, ohne dass dabei nach HER2-Status unterteilt bzw. eingeschränkt wird. Hiermit wird auch entsprechenden Stellungnahmen zur Nutzenbewertung des IQWiG Rechnung

getragen. Folglich basiert die vorliegende Bewertung auf entsprechenden Auswertungen der Studienergebnisse aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG.

Aufgrund der oben dargelegten hohen Unsicherheiten wird hinsichtlich der Aussagesicherheit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen ausgegangen.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Die Meta-Analyse der Ergebnisse der beiden Studien 301 und EMBRACE für die vorliegende Teilpopulation zeigt für die Behandlung mit Eribulin eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Behandlung mit Capecitabin oder Vinorelbin (Hazard Ratio: 0,85, 95 %-KI: 0,75; 0,97, p-Wert = 0,013). Für die Meta-Analyse wurde der 3. Datenschnitt der EMBRACE-Studie herangezogen, da diese Daten aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird auf Basis der Meta-Analyse ein Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin festgestellt, dessen Ausmaß als beträchtlich bewertet wird.

### Morbidität

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde nur in Studie 301 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung der Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert für die einzelnen Funktionsskalen zu jedem Erhebungszeitpunkt (6 Wochen sowie 3, 6, 12, 18, 24 Monate) vor. Zu den späteren Erhebungszeitpunkten (ab 3 Monaten) ist jedoch der Anteil der Patientinnen, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering (weniger als 70 % der Patientinnen), um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Daher können für die Bewertung nur die Daten zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen herangezogen werden. Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ lagen bereits zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen aufgrund der zu geringen Anzahl an Patientinnen in der Auswertung keine verwertbaren Daten vor.

Für die Endpunkte „Übelkeit und Erbrechen“ und „Durchfall“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eribulin. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Für den Endpunkt „Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung zu Ausgangswert vor, der einen Nachteil von Eribulin aufzeigt. Das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von  $0,2$ . Für die weiteren Endpunkte „Fatigue“, „Schmerz“, „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Brustsymptome“ sowie „Armsymptome“ zeigt sich in den jeweiligen Veränderungen zum Ausgangswert kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Vor dem Hintergrund der medianen Behandlungsdauern in Studie 301 (Eribulin: 17,9 Wochen, Capecitabin: 17 Wochen) bestehen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik, da diese ausschließlich auf dem Erhebungszeitpunkt 6 Wochen basieren.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen lässt sich kein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin bezüglich der Veränderung der Symptomatik feststellen.

### *Schmerz*

In Studie 301 wurde Schmerz anhand einer visuellen Analogskala erhoben. Der Endpunkt ist patientenrelevant und wird in die Bewertung eingeschlossen. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden zu diesem Endpunkt keine Daten vorgelegt.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in Studie 301 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 erhoben. Hinsichtlich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbaren Daten lagen der Auswertung der Funktionsskalen der beiden Fragebögen dieselben Limitationen zugrunde, wie oben bereits beschrieben, so dass nur die Daten zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen herangezogen werden können. Für den Endpunkt „sexueller Genuss“ lagen bereits zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen aufgrund der zu geringen Anzahl an Patientinnen in der Auswertung keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt „sexuelle Funktion“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Eribulin. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ .

Für die weiteren Endpunkte „globaler Gesundheitsstatus“, „physisches Funktionsniveau“, „Rollen-Funktionsniveau“, „emotionales Funktionsniveau“, „kognitives Funktionsniveau“, „soziales Funktionsniveau“, „Körperbild“, „sexuelle Funktion“ und „Zukunftsperspektive“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Veränderungen zum jeweiligen Ausgangswert.

Vor dem Hintergrund der medianen Behandlungsdauer in Studie 301 (Eribulin: 17,9 Wochen, Capecitabin: 17 Wochen) bestehen Limitationen in der Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese ausschließlich auf dem Erhebungszeitpunkt 6 Wochen basieren.

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zum Erhebungszeitpunkt 6 Wochen lässt sich kein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin bezüglich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Aufgrund der sehr hohen Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, sowohl bei Patientinnen, die mit Eribulin, als auch bei Patientinnen, die mit Capecitabin oder Vinorelbin behandelt worden waren, lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Die Analyse der in den einzelnen Studien – EMBRACE und 301 – aufgetretenen SUE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Demgegenüber ergibt sich aus der Meta-Analyse beider Studien ein statistisch signifikanter Unterschied, der einen Vorteil bzw. geringeren Schaden für Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin aufzeigt.

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)*

Hinsichtlich der in der Studie 301 und in der Studie EMBRACE aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, der einen Nachteil bzw. einen größeren Schaden von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin aufzeigt.

Zu den in den Studien beobachteten schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 zählt die Neutropenie. Im Dossier sowie in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass die Neutropenie, im Gegensatz zur febrilen Neutropenie, nach der CTCAE-Klassifizierung ausschließlich eine Veränderung eines Laborwertes darstellt und nicht per se symptomatisch ist. Hinsichtlich der Beurteilung der Patientenrelevanz sei die Neutropenie daher als nicht patientenrelevant einzustufen sondern als Surrogatparameter zu betrachten. Demzufolge sei bei der Bewertung der schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 die Neutropenie auszuschließen.

Dieser Beurteilung wird in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt. In der klinischen Versorgung hat eine Neutropenie der CTCAE-Grade 3 und 4 direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u.a. Maßnahmen die zwingend ergriffen werden müssen, z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z.B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen bzw. zu verhindern.

### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ zeigen weder die Ergebnisse pro Studie noch das Ergebnis der Meta-Analyse beider Studien ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen somit sowohl einen geringeren Schaden (SUE) als auch einen größeren Schaden (schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4) von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin auf, wobei der größere Schaden überwiegt, da hiervon wesentlich mehr Patienten betroffen waren. Für die Bewertung wird darüber hinaus berücksichtigt, dass die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen bzw. der Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen. Zudem zeigen die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird der festgestellte größere Schaden nicht als derart schwerwiegend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

## Fazit:

Für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere bei der Verlängerung der Überlebensdauer kein Ausmaß erreicht wird, das als eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu werten wäre.

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

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme Daten zu einem 3. Datenschnitt der EMBRACE-Studie vom 2. September 2014 in Ergänzung zu den Daten im Dossier vorgelegt, die aus einem Addendum zum Studienbericht der EMBRACE-Studie hervorgehen. Die Bewertung des Zusatznutzens wird anhand dieses 3. Datenschnitts vorgenommen, da dieser aufgrund der höheren Zahl an Ereignissen aussagekräftiger sind, wobei sich für den 1. und 2. Datenschnitt kein relevant anderes Ergebnis zeigt.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio: 0,94, 95 %-KI: 0,69; 1,29, p-Wert: 0.748). Die mediane Überlebenszeit betrug in der Eribulin-Behandlungsgruppe 399 Tage gegenüber 390 Tagen in der Behandlungsgruppe mit einer erneuten Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan. Im Ergebnis ist für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten erneuten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan nicht belegt.

## Morbidität

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität vor.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse*

Aufgrund der sehr hohen Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen in der Studie (EMBRACE), sowohl bei Patientinnen, die mit Eribulin, als auch bei Patientinnen, die erneut mit Anthrazyklin oder Taxan behandelt worden waren, lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Die Analyse der in der Studie (EMBRACE) aufgetretenen SUE zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)*

Hinsichtlich der in der Studie (EMBRACE) in beiden Behandlungsgruppen aufgetretenen schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor, der einen Nachteil bzw. einen größeren Schaden von Eribulin gegenüber der erneuten Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan aufzeigt.

Hinsichtlich der Berücksichtigung von Neutropenien in der Auswertung der schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 siehe entsprechende Ausführungen unter dem oben stehenden Abschnitt a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.

### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse*

In der Behandlungsgruppe mit Eribulin haben weniger Patientinnen die Studie (EMBRACE) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen: 10,5 % gegenüber 21,0 % in der Behandlungsgruppe mit einer erneuten Therapie mit Anthrazyklin oder Taxan. Der Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt für diesen Endpunkt einen Vorteil bzw. geringeren Schaden für Eribulin gegenüber der Vergleichstherapie auf.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Daten zum Schweregrad der unerwünschten Ereignisse dar, die zum Abbruch der Studie geführt haben. Diese Daten zeigen, dass zum größten Teil schwere UE der CTCAE-Grade  $\geq 3$  zum Abbruch geführt haben. Somit wird der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers gefolgt, dass der Endpunkt hinsichtlich seiner Relevanz für die Bewertung der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen lässt sich somit sowohl ein Vorteil (geringerer Schaden bei dem Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse“) als auch ein Nachteil (größerer Schaden bei dem Endpunkt „Schwere UE der CTCAE-Grade 3 und 4) von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan feststellen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in den Behandlungsgruppen die Anzahl der Patientinnen, die von schweren UE (CTCAE-Grad 3 und 4) betroffen waren, deutlich höher war als die Anzahl der Patientinnen, die wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie abgebrochen hatten. Ebenso sind von dem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen deutlich mehr Patientinnen von dem größeren Schaden betroffen, als Patientinnen von einem geringeren Schaden profitiert haben.

Unter Berücksichtigung, dass der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigt und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung wird im Ergebnis der Gesamtbewertung kein größerer Schaden von Eribulin zugrunde gelegt.

## Fazit:

Für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, liegt in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für keinen Endpunkt ein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der patientenindividuell bestimmten Chemotherapie mit Anthrazyklin oder Taxan vor. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

### c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

Für Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist, liegen keine Daten für den Vergleich von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Anti-HER2-Therapie mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab, vor. Somit gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der Anzahl der Patienten für die Gesamtpopulation sowie in den Teilpopulationen a) und b) werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten in Teilpopulationen c) ist nicht quantifizierbar, für wie viele Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet getroffen wird, eine Anti-HER2-Therapie angezeigt wäre. Es wird jedoch von einer sehr geringen Anzahl in der Versorgungsrealität ausgegangen.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eribulin durch in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmen, und weiteren an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Ärzten anderer Fachgruppen).

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine weitgehend geschlechtsspezifische Betrachtung angezeigt, weshalb nur die Körpermaße für Frauen herangezogen wurden: 1,65 m durchschnittliche Körpergröße, 68,1 kg durchschnittliches Körpergewicht. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,75 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

### Kosten für zusätzliche 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. April 2014, eingegangen am 17. April 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Juni 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Juni 2014 statt.



Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juli 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Eribulin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 31. Oktober 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2014 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Januar 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Dezember 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Dezember 2014 6. Januar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	22. Januar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-----------------	---

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken