



**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 1. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

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 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 2. Mai 2016 hat Eribulin (HALAVEN®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „HALAVEN wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 1. Juni 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Eribulin mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA (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, des erstellten Addendums 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Eribulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie erhalten haben, ist:

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

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Neben Eribulin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid, Trabectedin, Tasonermin

Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen ist in Kombination mit Carboplatin in zulassungsüberschreitender Anwendung (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Etoposid: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Wirkstoffe, die im Off-Label-Use nicht verordnungsfähig sind: Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin

- zu 4. Hinsichtlich der in Betracht kommenden Arzneimitteltherapien wurde der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Es werden verschiedene antineoplastische Wirkstoffe, wie Dacarbazin, Ifosfamid oder Trabectedin, als mögliche Behandlungsoptionen in relevanten Leitlinien empfohlen, wobei kein bestimmter Wirkstoff grundsätzlich präferiert wird. Es wird aber im Besonderen die Vorbehandlung der Patienten als Kriterium für die Therapieentscheidung in der vorliegenden Indikation genannt. Daher wird eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu beachten. Dieser stellt bei einigen Arzneimitteln auf eine bestimmte Vortherapie der Liposarkom-Patienten ab. Aufgrund der im Anwendungsgebiet von Eribulin vorgeschriebenen Vorbehandlung mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie, sofern geeignet, ist die in der Fachinformation der Anthrazykline empfohlene kumulative Maximaldosis zu berücksichtigen, welche nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden darf. Eine weitere Behandlung mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie ist folglich auf diejenigen Patienten beschränkt, die eine solche Therapie vertragen und deren kumulative Höchstdosis noch nicht erreicht ist.

Der Wirkstoff Tasonermin ist aufgrund seiner Zulassung nur für eine sehr eingeschränkte Therapiesituation einsetzbar, nämlich zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors zur Vermeidung bzw. Verzögerung einer Amputation oder zur palliativen Behandlung eines nichtresezierbaren Weichteilsarkoms der Extremitäten. Deshalb wird der Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet von den Auswahloptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht umfasst angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Eribulin wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie 309 und einen indirekten Vergleich vor.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin mit Brückenkomparator Dacarbazin kann für Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin nicht herangezogen werden. Für den indirekten Vergleich wurde die Studie 309 auf der Eribulin-Seite und die Studie 3007 auf der Trabectedin-Seite eingeschlossen. Beide Studien schlossen sowohl Patienten mit Liposarkom als auch Patienten mit Leiomyosarkom ein. Für die Nutzenbewertung sind jeweils nur die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (Liposarkom) relevant. Allerdings liegen in der Studie 3007 keine Patientencharakteristika für diese Teilpopulation zu Studienbeginn vor, so dass die Ähnlichkeit der jeweiligen Teilpopulationen der entsprechenden Studie nicht mit hinreichender Sicherheit beurteilt werden kann. So weisen beispielsweise die unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten der beiden Studien im Dacarbazin – Arm (in der Eribulin-Studie 8,4 Monate vs. 13,1 Monate in der Trabectedin-Studie) darauf hin, dass eine für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit der relevanten Teilpopulationen nicht gegeben ist. Zudem konnte mangels Daten zur Bewertung des Schadens der Studie 3007 nur die Gesamtpopulation der Studie herangezogen werden. Der pharmazeutische Unternehmer zieht deshalb auch auf der Seite der Eribulin-Studie (309) die Gesamtpopulation heran. Jedoch beträgt der Anteil der Patienten mit Liposarkom in den Studien nur 27% bzw. 34%, so dass ein Großteil der Patienten in der Studienpopulation somit nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entspricht. Bei den Patientencharakteristika bestehen in Bezug auf die Geschlechterverteilung und des Tumorgades in der Studie 309 zwischen der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation Unterschiede. Deshalb kann nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Liposarkom) und damit einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation ausgegangen werden. Eine Bewertung der Nebenwirkungen ist auf Basis der Gesamtpopulation der Studie nicht möglich.

Der indirekte Vergleich ist somit aufgrund der beschriebenen Mängel nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Bei der Studie 309 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label durchgeführte zweiarmlige Phase III Studie zum direkten Vergleich von

Eribulin gegenüber Dacarbazin. Es wurden erwachsene Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom (WTS) der histologischen Subtypen Lipo- oder Leiomyosarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten hatten mindestens zwei Standardregime systemischer Therapie(n) für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten, wovon eines ein Anthrazyklin enthalten haben sollte. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt weder für eine kurative Behandlung mittels Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet. In die Studie wurden 452 Patienten mit Lipo- oder Leiomyosarkom im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Eribulin (228 Patienten) oder Dacarbazin (224 Patienten) randomisiert wurden. Die Patienten wurden nach Tumor-Histologie (Liposarkom oder Leiomyosarkom), geografischer Region und Anzahl vorheriger Therapieregime für das fortgeschrittene Weichteilsarkom stratifiziert. Für die Nutzenbewertung von Eribulin im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ausschließlich die Population der Patienten mit Liposarkom relevant. Diese Population umfasste 71 Patienten im Interventionsarm und 72 Patienten im Vergleichsarm. Die Patientenpopulation war bis auf den ECOG-Performance-Status und die Geschlechterverteilung zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

Im Eribulinarm wies etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, im Dacarbazinarm lediglich ein Drittel. Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 1 oder 2 war im Dacarbazinarm jeweils höher als im Eribulinarm.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

In der Studie 309 war für die Kontrollgruppe, abweichend von den in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen von 250 mg / m² KOF an Tagen 1 bis 5 in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen, eine Monotherapie mit Dacarbazin in einer Dosierung von 850, 1000 oder 1200 mg / m² KOF am Tag 1 alle 3 Wochen per Studienprotokoll vorgegeben. Die Anwendung von Dacarbazin in der Monotherapie in der genannten Dosierung ist eine zulassungsüberschreitende Anwendung und somit Off-Label-Use.

Es bestand für den Studienarzt in der Studie keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen, wie beispielsweise Ifosfamid und Trabectedin, welche in Leitlinien ebenfalls als Therapieoptionen beschrieben werden. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des Liposarkoms ist insgesamt limitiert, so dass abgrenzbare Kriterien, neben der Art der Vortherapie, nach denen eine Therapieauswahl operationalisiert werden könnte, nicht beschrieben sind.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Kombinationstherapie mit Doxorubicin, insbesondere nach einer anthrazyklinhaltenden Vortherapie laut vorliegendem Anwendungsgebiet, regelhaft zum Tragen kommt. In der Zweitlinientherapie kann auch eine Dacarbazin-Monotherapie als eine mögliche Therapiealternative angesehen werden. Die Dosierungen von Dacarbazin in der Zulassungsstudie erscheinen unter Berücksichtigung der Stellungnahmen der medizinischen Sachverständigen für die Monotherapie angemessen.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie 309 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Eribulin heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 Verfo

festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Dacarbazin als Monotherapie nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Auch wenn die Therapie mit Dacarbazin für einen Teil der Patienten gegebenenfalls eine geeignete Therapie darstellt, so hätten auch zulassungskonform eingesetzte Therapieregime untersucht werden können, ohne sich auf die Anwendung von Dacarbazin Monotherapie zu beschränken, zumal unter Berücksichtigung der Vortherapien davon auszugehen ist, dass nicht für jeden Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Dacarbazin als geeignete Therapieoption in Frage kommt. Aus der vorgelegten Studie 309 können für die relevanten Patientengruppe nur Aussagen von Eribulin gegenüber Dacarbazin abgeleitet werden.

Aus diesem Grund wird es für erforderlich angesehen, die Aussagen zum Zusatznutzen in die Patientengruppen zu unterteilen:

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der Studie 309 wurde eine für die Nutzenbewertung als relevant erachtete Studie vorgelegt. Aus der Gesamtpopulation der Studie 309 ist nur eine Teilpopulation (knapp 34 % der Gesamtpopulation) für die Nutzenbewertung relevant. Da es sich bei dieser Studie um eine unverblindete Studie handelt ist die Aussagesicherheit der Studie insgesamt eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Außer für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotential aller Endpunkte als hoch eingeschätzt. Zudem ist in Bezug auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse bei einigen Endpunkten das Vorliegen von Belegen für Effektmifikationen hinsichtlich Alter, Region, Geschlecht und Anzahl der Vortherapien einschränkend zu beachten.

Die Studienpopulation war für das Merkmal ECOG-Performance-Status zwischen den Behandlungsarmen nicht vergleichbar. Im Eribulinarm wies etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, im Dacarbazinarm lediglich ein Drittel. Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 1 oder 2 war im Dacarbazinarm jeweils höher als im Eribulinarm. Folglich könnte der bessere Allgemeinzustand der Patienten im Eribulinarm zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse zu Gunsten von Eribulin geführt haben.

Ferner war die relevante Patientengruppe bereits in einer sehr fortgeschrittenen Therapielinie und hatte 2 und mehr vorangegangene Therapien erhalten. Ca. 45% der Patienten befanden sich bereits in der 4. oder einer noch späteren Therapielinie. Aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet lässt sich aber schließen, dass Eribulin durchaus auch nach nur einer Vortherapie eingesetzt werden kann. Außerdem waren die in der relevanten Teilpopulation eingeschlossenen Patienten mit im Mittel 55 bzw. 56 Jahren deutlich jünger als die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext. Für Patienten mit Weichteilsarkom ist entsprechend der Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers von einem Durchschnittsalter von 65 Jahren bei Diagnosestellung auszugehen. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der relevanten Teilpopulation auf die Versorgungssituation ein.

Aus der Studie können Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber weiteren möglichen Therapieoptionen, wie beispielsweise Ifosfamid oder Trabectedin, nicht abgeleitet werden.

Aus den genannten Gründen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; die mediane Überlebenszeit betrug 15,6 Monate unter Eribulin gegenüber 8,4 Monaten unter der Behandlung mit Dacarbazin, womit eine Verlängerung der Überlebenszeit von 7,2 Monaten im Median unter der Behandlung mit Eribulin erzielt worden ist (Hazard Ratio: 0,51 [0,35; 0,75], p-Wert < 0,001).

Für das Gesamtüberleben liegt sowohl ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre) als auch für das Merkmal „Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom“ vor. Da es sich bei diesen Effektmodifikationen lediglich um einen Hinweis auf Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal handelte und zudem mögliche Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen nicht untersuchbar waren, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren und bleiben unberücksichtigt.

Angesichts der Schwere der Erkrankung und des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums wird die unter Eribulin erzielte Verlängerung der Überlebenszeit als klinisch relevante und als beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für die Behandlung mit Eribulin zeigt sich gegenüber Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS): 2,9 Monate versus 1,7 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,52 [0,35; 0,78]; p= 0,0015).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur erstmaligen dokumentierten Erkrankungsprogression basierend auf der objektiven Bewertung durch den Prüfarzt oder durch ein Imaging Labor gemäß RECIST 1.1 oder dem Zeitpunkt des Todes (je nachdem, was zuerst eintrat).

Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie 309 über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie 309 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Als klinische Relevanzschwelle (minimal important

difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt.

Für die Nutzenbewertung werden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte“ herangezogen, die als Zeitpunkt definiert waren, zu dem eine Erhöhung der Scores um zehn Punkte ab Baseline beobachtet wurde, unabhängig vom Zyklus.

In der Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ zeigt sich bei dem Symptom Schlaflosigkeit für Eribulin ein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 0,52 [0,32; 0,88] $p = 0,012$). Bei den weiteren erfassten Symptomen – Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe – liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik sind kritisch zu betrachten, da die Rücklaufquoten bereits ab dem 3. Zyklus unter 50 % absanken. Ab Zyklus 16 reduzierte sich die Rücklaufquote bei allen Symptomen auf weniger als 10 %.

Für das Symptom „Schmerzen“ liegt ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. So zeigt sich für dieses Symptom bei der „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte“ für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil in diesem Endpunkt, für Frauen ist der Unterschied nicht signifikant.

Da die Effektmodifikation nur in diesem Symptom auftritt, wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen.

Auch wenn aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Daten zur medianen Zeit bis zum Ereignis mit Unsicherheiten behaftet sind, kann dennoch aufgrund des Hazard-Ratios von einem Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin im Symptom „Schlaflosigkeit“ ausgegangen werden.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde durch die VAS (visuelle Analogskala) des Fragebogens EQ-5D erfasst. Diese Daten werden unter der Kategorie Morbidität dargestellt und bewertet. Es liegen unterschiedliche Analysen zu diesem Endpunkt vor. Dargestellt wird die MMRM - Auswertung (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures, gemischtes Modell für wiederholte Messungen). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation sowohl durch das Merkmal „Alter“ als auch durch das Merkmal „geografische Region“ vor. So zeigen sich entsprechend dieser Analyse Effekte zu Gunsten von Eribulin für Patienten ab 65 Jahre und für die Region USA/Kanada. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich bei Patienten die jünger als 65 Jahre sind und für die Regionen Westeuropa/Australien/Israel und Osteuropa/Lateinamerika/Asien.

Da sich diese Unterschiede nur in einem Endpunkt zeigen und nicht auch in anderen Endpunkten deutlich werden, bleibt deren klinische Relevanz unklar. Zudem sind die Ergebnisse in der für die vorliegende Bewertung relevanten Region als auch in der Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant. Es wird in der vorliegenden Bewertung von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Alter und Region abgesehen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) lässt sich somit weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Eribulin ableiten.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 309 anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Als klinische Relevanzschwelle (minimal important difference (MID)) wurde eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gewählt.

Für die Nutzenbewertung werden die Analysen „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte“ herangezogen, die als Zeitpunkt definiert waren, zu dem eine Reduzierung der Scores um zehn Punkte ab Baseline beobachtet wurde, unabhängig vom Zyklus.

Aus den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen für die Skalen zur körperlichen (HR: 0,55 [0,33; 0,91]; $p = 0,019$) und sozialen Funktion (HR: 0,35 [0,20; 0,62]; $p < 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Eribulin zwischen den Behandlungsgruppen hervor. Bei den übrigen Skalen (globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionale und kognitive Funktion) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es wurden neben der Hauptanalyse weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität sind kritisch zu betrachten, da die Rücklaufquoten bereits ab dem 3. Zyklus unter 50 % absanken. Ab Zyklus 16 reduzierte sich die Rücklaufquote bei allen Symptomen auf weniger als 10 %.

Zusammengefasst liegen auf Basis der vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Eribulin vor.

Auch wenn aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Daten zur medianen Zeit bis zum Ereignis mit Unsicherheiten behaftet sind, kann dennoch aufgrund des Hazard-Ratios von einem Vorteil von Eribulin gegenüber Dacarbazin in Bezug auf die körperliche und soziale Funktion ausgegangen werden.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen (im Median 97,5 Tage im Eribulin-Arm und 51 Tage im Dacarbazin-Arm) werden die Time-to-Event-Analysen herangezogen. In der Analyse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte UE (gesamt), schwerwiegende UE (SUE), schweren UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 und Therapieabbruch aufgrund eines UE. Unerwünschte Ereignisse (UE) hat in der Studie 309 nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren.

Der pharmazeutische Unternehmer stellt zwar UEs von besonderem Interesse dar, aber die Auswahl spezifischer UE sollte zum einen anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der in der Studie eingesetzten Wirkstoffe, des zu betrachtenden Krankheitsbildes und der Patientenrelevanz erfolgen. Da keine Daten zu Einzelereignissen dargestellt wurden, anhand derer spezifische UE ausgewählt werden können, ist eine entsprechende Auswahl spezifischer UEs nicht möglich. Zudem kann die Auswahl des pUs nicht dahingehend überprüft werden, ob ggf. weiter relevante UEs hätten abgebildet werden müssen oder ob die dargestellten Ereignisse eine Selektion darstellen, die nicht adäquat erscheint.

Für den Endpunkt „schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4“ liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregime“ vor. So zeigen sich statistisch signifikante Effekte zu Ungunsten von Eribulin für Patienten die 2 vorangegangene Regime hatten. Da sich dieser Beleg für eine Effektmodifikation nur in einem Endpunkt zeigt, bleibt dessen klinische Relevanz unklar.

Aus den Ergebnissen zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Vorteile oder Nachteile für Eribulin ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie erhalten haben, liegen Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen aus der Studie 309 für die relevante Teilpopulation der Studie vor.

Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Bewertung und Indikation insbesondere die Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Symptomatik und zur Lebensqualität, die einen Zusatznutzen für Eribulin gegenüber Dacarbazin zeigen. In der Gesamtbetrachtung wird der große Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit sowie die statistisch signifikanten Ergebnisse zu Gunsten von Eribulin bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung fehlender signifikanter Unterschiede bei den Nebenwirkungen, als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber Dacarbazin 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.

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

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten für Eribulin im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu anderen Therapieoptionen vor. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

- ca. 30 bis 150 Patienten

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Als Ausgangswert zieht der pharmazeutische Unternehmer die Inzidenzzahlen für 2012 heran (3,1 / 100.000 Frauen und 4,1 / 100.000 Männer). Den Anteil der Patienten mit Liposarkom bestimmt der pharmazeutische Unternehmer auf 10 bis 15 %. Der Anteil der Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom beträgt nach Angaben im Dossier 30 bis 50 %. Laut pharmazeutischem Unternehmer erhalten 85 % der Patienten eine Erstlinienchemotherapie und 50 % eine Zweitlinienchemotherapie. Unter

Annahme eines GKV-Anteils von 87,01 % ergeben sich insgesamt 28 bis 70 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Um diese Angabe abzusichern, ermittelt der pharmazeutische Unternehmer die Größe der Zielpopulation zusätzlich in einem zweiten Rechenweg. Dazu wird angenommen, dass sich alle Patienten, bei denen in 2012 ein Weichteilsarkom diagnostiziert wurde und die versterben, in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium befunden haben. Dabei handelt es sich um 1.168 Patienten. Bei einem angenommenen Anteil von 10 bis 15 % Liposarkompatienten und einem GKV-Anteil von 87,01 % ergeben sich 102 bis 153 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Insgesamt ergibt sich somit eine Spanne von 28 bis 153 Patienten in der Zielpopulation.

Da sich anhand der vorliegenden Daten, keine Quantifizierung der Patientenzahlen der Patientengruppen a) und b) vornehmen lässt, werden die Patientenzahlen für beide Gruppen zusammengefasst dargestellt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002084/WC500105112.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf)

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

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.

Für Doxorubicin und Epirubicin liegen gemäß Fachinformation kumulative Höchstdosen vor, die nicht überschritten werden sollten. Rechnerisch wird ebenfalls als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen, auch wenn die kumulative Höchstdosis durchschnittlich früher erreicht wird. Neben der exemplarisch dargestellten Kombination mit Dacarbazin kann Doxorubicin auch als Monotherapie angewendet werden.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eribulin	1,23 mg / m ² KOF an Tagen 1 und 8 alle 21 Tage	17 Zyklen	2	34
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin in Kombination mit	250 mg / m ² KOF an Tagen 1 - 5 alle 21 Tage	17 Zyklen	5	85
Doxorubicin ³	30 - 60 mg / m ² KOF alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
Epirubicin ³	60 - 90 mg / m ² KOF als Einzeldosis alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
Trabectedin	1,5 mg / m ² KOF alle 21 Tage	17 Zyklen	1	17
Ifosfamid	Fraktionierte Applikation: 1,2 - 2,4 g / m ² KOF an 5 Tagen alle 21 - 28 Tage 24 h Dauerinfusion: 5 - 8 g / m ² KOF an Tag 1 alle 21 - 28 Tage	13 - 17 Zyklen	Fraktionierte Applikation: 5 24 h Dauerinfusion: 1	Fraktionierte Applikation: 65 - 85 24 h Dauerinfusion: 13 - 17

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

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

Bezeichnung der Therapie	Verbrauch nach Wirkstärke ⁴ pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Eribulin	2,32 mg	2 ml (0,44 mg / ml)	102 (17 * 6) DSF
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dacarbazin	472,5 mg	500 mg	85 DSF (500 mg)
in Kombination mit			
Doxorubicin ³	56,7 - 113,4 mg	10 mg, 50 mg, 100 mg	17 DSF (10 mg) und 17 DSF (50 mg) bis 17 DSF (100 mg) und 34 DSF (10 mg)
Epirubicin ³	113,4 - 170,1 mg	20 mg, 100 mg, 200 mg	17 DSF (100 mg) und 17 DSF (20 mg) bis 17 DSF (200 mg)
Trabectedin	2,84 mg	1 mg	51 DSF (1 mg)
Ifosfamid	Fraktionierte Applikation: 2268 - 4536 mg <u>13 Zyklen</u> <u>17 Zyklen</u> 24 h Dauerinfusion: 9450 - 15120 mg <u>13 Zyklen</u> <u>17 Zyklen</u>	500 mg, 2 g, 5 g 500 mg, 2 g, 5 g 1000 mg, 5 g 1000 mg, 5 g	65 DSF (2 g) und 65 DSF (500 mg) bis 65 DSF (5 g) 85 DSF (2 g) und 85 DSF (500 mg) bis 85 DSF (5 g) 26 DSF (5 g) bis 39 DSF (5 g) und 13 DSF (1000 mg) 34 DSF (5 g) bis 51 DSF (5 g) und 17 DSF (1000 mg)

⁴ Dosis pro Patient pro Behandlungstag – Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen, Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m²), entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Eribulin	2.429,63 €	2.292,38 € [1,77 € ⁵ ; 135,48 € ⁶]
Dacarbazin	500 mg = 112,13 €	72,78 € [1,77 € ⁵ ; 37,58 € ⁶]
Doxorubicin ^{3, 7}	10 mg = 39,98 €	35,92 € [1,77 € ⁵ ; 2,29 € ⁶]
	50 mg = 150,93 €	138,09 € [1,77 € ⁵ ; 11,07 € ⁶]
	100 mg = 285,46 €	283,69 € [1,77 € ⁵ ; 00,00 € ⁶]
Epirubicin ³	20 mg = 68,23 €	63,74 € [1,77 € ⁵ ; 2,72 € ⁶]
	100 mg = 300,09 €	284,60 € [1,77 € ⁵ ; 13,72 € ⁶]
	200 mg = 590,03	560,78 € [1,77 € ⁵ ; 27,48 € ⁶]

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Trabectedin	1 mg = 2.723,46 €	2.467,87 € [1,77 € ⁵ ; 253,82 € ⁶]
Ifosfamid	500 mg = 36,38 €	31,39 € [1,77 € ⁵ ; 3,22 € ⁶]
	1000 mg = 49,54 €	45,94 € [1,77 € ⁵ ; 1,83 € ⁶]
	2 g = 94,44 €	82,11 € [1,77 € ⁵ ; 10,56 € ⁶]
	5 g = 177,44 €	167,77 € [1,77 € ⁵ ; 7,90 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung des Liposarkoms hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁸	Kosten pro Leistung ⁹	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Trabectedin	<u>Prämedikation:</u> ¹⁰ Dexamethason 20 mg vor der Gabe von Tra- bectedin, i. v.	30 x 4 mg: 25,88 €	4,31 €	17	73,33 €

Dexamethason-Prämedikation bei Trabectedin-Behandlung

Laut Fachinformation erhalten alle Patienten 30 Minuten vor der Trabectedin-Behandlung eine i. v. Gabe von 20 mg Dexamethason.

Dementsprechend werden 5 Ampullen Dexamethason 4 mg pro Behandlung benötigt. Die Kosten pro Behandlung betragen 4,31 €. Bei 17 möglichen Trabectedin-Behandlungen im Jahr ergeben sich Jahrestherapiekosten für Dexamethason von 73,33 €.

⁸ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

⁹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁰ Angaben aus Fachinformation Yondelis (Stand: 07/2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eribulin	81 €	2	34	2.754 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin ³	81 €	5	85	6.885 €
	81 €	1	17	<u>1.377 €</u>
				<u>gesamt:</u> <u>8.262 €</u>
Epirubicin ³	81 €	1	17	1.377 €
Trabectedin	81 €	1	17	1.377 €
Ifosfamid				
fraktionierte Applikation 13 Zyklen	81 €	5	65	5.265 €
fraktionierte Applikation 17 Zyklen	81 €	5	85	6.885 €
24 h Dauerinfusion 13 Zyklen	81 €	1	13	1.053 €
24 h Dauerinfusion 17 Zyklen	81 €	1	17	1.377 €

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 19. August 2015, eingegangen am 24. August 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. November 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 1. April 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 1. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Eribulin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2016 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 29. August 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 statt.

Mit Schreiben vom 10. Oktober 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. November 2016 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 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Oktober 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken