



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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven®) gemäß Fachinformation.....	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten.....	18
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang.....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren.....	34
1. Bewertungsgrundlagen	34
2. Bewertungsentscheidung	34
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2 Nutzenbewertung	34
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34

2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	34
2.2.4	Therapiekosten	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	43
5.2	Stellungnahme der medac GmbH.....	68
5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	74
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	81
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.	89
D.	Anlagen	105
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	105
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	119

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen 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 Dos-

siers 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.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

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

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 Tumorgrades 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 zweiarmige 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 anthrazyklinenthaltenden 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 Patientenpopulationen 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 Effektmodifikationen 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 therapierelevanten 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 Er-

eignis 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 krebspezifischen 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	13 - 17 Zyklen	Fraktionierte Applikation: 5 24 h Dauerinfusion: 1	Fraktionierte Applikation: 65 - 85 24 h Dauerinfusion: 13 - 17

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

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

	Tag 1 alle 21 - 28 Tage			
--	-------------------------	--	--	--

Verbrauch:

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

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	500 mg, 2 g, 5 g 500 mg, 2 g, 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)

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

Bezeichnung der Therapie	Verbrauch nach Wirkstärke ⁴ pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
	<u>13 Zyklen</u>	1000 mg, 5 g	26 DSF (5 g) bis 39 DSF (5 g) und 13 DSF (1000 mg)
	<u>17 Zyklen</u>	1000 mg, 5 g	34 DSF (5 g) bis 51 DSF (5 g) und 17 DSF (1000 mg)

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 €

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
		[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]
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. Regelmäßige 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
--------------------------	------------------	---------------------	----------------------------------	-----------------------------	-----------------------------

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.

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 Trabectedin, 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 €.

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 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	81 €	5	85	6.885 €
in Kombination mit Doxorubicin ³	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 Stimmungsverfahrens
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

5. Beschluss

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

(neues Anwendungsgebiet)

Vom 1. Dezember 2016

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

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

Eribulin

Beschluss vom: 1. Dezember 2016
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016
BAnz AT 27.12.2016 B2

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

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

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

- a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse

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

Studienergebnisse nach Endpunkten¹¹

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
	71	15,6 [10,2;18,6] 52 (73,2)	72	8,4 [5,2;10,1] 63 (87,5)	HR: 0,51 [0,35; 0,75] p < 0,001 + 7,2 Monate
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) ¹²					
	71	2,9 [2,6; 4,8] 57 (80,3)	72	1,7 [1,4; 2,6] 59 (81,9)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,0015 + 1,2 Monate
Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	65	43 [29;50] 47 (72,3)	66	43 [41;50] 46 (69,7)	HR: 1,02 [0,66; 1,57] p = 0,927
Übelkeit und Erbrechen	65	165 [78;421] 29 (44,6)	66	218 [78;218] 20 (30,3)	HR: 1,01 [0,55; 1,86] p = 0,983
Schmerzen	65	93 [64;116] 35 (53,8)	66	57 [42;176] 34 (51,5)	HR: 0,74 [0,45; 1,23] p = 0,244

¹¹ relevante Teilpopulation der Studie E7389-G000-309

¹² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eribulin	81 €	2	34	2.754 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin ¹³	81 €	5	85	6.885 €
	81 €	1	17	<u>1.377 €</u> <u>gesamt: 8.262 €</u>

¹³ Für Doxorubicin und Epirubicin liegen gemäß Fachinformation kumulative Höchstdosen vor, die nicht überschritten werden sollten.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Epirubicin ¹³	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 €

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

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

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Eribulin (neues Anwendungsgebiet: Liposarkom)**

Vom 1. Dezember 2016

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

I.

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

Eribulin

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse

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

Studienergebnisse nach Endpunkten¹

Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten 95 %-KI Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten 95 %-KI Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben	71	15,6 [10,2; 18,6] 52 (73,2)	72	8,4 [5,2; 10,1] 63 (87,5)	HR: 0,51 [0,35; 0,75] p < 0,001 +7,2 Monate

¹ relevante Teilpopulation der Studie E7389-G000-309



Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektgeschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz ^c
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	71	2,9 [2,6; 4,8] 57 (80,3)	72	1,7 [1,4; 2,6] 59 (81,9)	HR: 0,52 [0,35; 0,78] p = 0,0015 +1,2 Monate
Endpunkt	Eribulin		Dacarbazin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektgeschätzer ^b [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^c – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik					
Fatigue	65	43 [29; 50] 47 (72,3)	66	43 [41; 50] 46 (69,7)	HR: 1,02 [0,66; 1,57] p = 0,927
Übelkeit und Erbrechen	65	165 [78; 421] 29 (44,6)	66	218 [78; 218] 20 (30,3)	HR: 1,01 [0,55; 1,86] p = 0,983
Schmerzen	65	93 [64; 116] 35 (53,8)	66	57 [42; 176] 34 (51,5)	HR: 0,74 [0,45; 1,23] p = 0,244
Dyspnoe	65	127 [85; n. b.] 28 (43,1)	66	77 [50; 142] 29 (43,9)	HR: 0,69 [0,40; 1,17] p = 0,167
Schlaflosigkeit	63	110 [70; 239] 31 (49,2)	65	64 [43; 78] 36 (55,4)	HR: 0,52 [0,32; 0,88] p = 0,012
Appetitverlust	65	106 [64; 232] 34 (52,3)	66	69 [43; 113] 31 (47,0)	HR: 0,64 [0,38; 1,08] p = 0,094
Verstopfung	65	123 [64; 176] 34 (52,3)	66	78 [50; n. b.] 28 (42,4)	HR: 0,86 [0,50; 1,46] p = 0,568
Diarrhö	65	378 [127; n. b.] 21 (32,3)	66	330 [n. b.; n. b.] 13 (19,7)	HR: 1,14 [0,55; 2,34] p = 0,725
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – Änderung bis Zyklus 9					
	N ^d	mittlere Änderung ^a zum Ausgangswert (SD)	N ^d	mittlere Änderung ^a zum Ausgangswert (SD)	mittlere Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert
	60	5,07 (1,13)	57	1,54 (1,72)	MD: 3,52 [-0,37; 7,42] p = 0,076

² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens



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

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS.

c Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

d Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

e IQWiG-Berechnung

f Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g MMRM-Auswertung der ITT-Population, stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS.

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



- b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt und
b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
ca. 30 bis 150 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu HALAVEN[®] (Wirkstoff: Eribulin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Oktober 2016):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002084/WC500105112.pdf
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Eribulin (HALAVEN[®]) darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Liposarkom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Eribulin	38 970,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dacarbazin	6 186,30 €
in Kombination mit Doxorubicin ³	2 958,17 – 6 044,01 €
	gesamt: 9 144,47 – 12 230,31 €
Epirubicin ³	5 921,78 – 9 533,26 €
Trabectedin	125 861,37 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73,33 €
Gesamt	125 934,70 €
Ifosfamid	
fraktionierte Applikation 13 Zyklen	7 377,50 – 10 905,05 €
fraktionierte Applikation 17 Zyklen	9 647,50 – 14 260,45 €
24 h Dauerinfusion 13 Zyklen	4 362,02 – 7 140,25 €
24 h Dauerinfusion 17 Zyklen	5 704,18 – 9 337,25 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Literatur-Taxe: 15. November 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Eribulin	81 €	2	34	2 754 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dacarbazin	81 €	5	85	6 885 €
in Kombination mit Doxorubicin ³	81 €	1	17	1 377 €
				gesamt: 8 262 €
Epirubicin ³	81 €	1	17	1 377 €
Trabectedin	81 €	1	17	1 377 €

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



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 27. Dezember 2016
BAZ AT 27.12.2016 B2
Seite 5 von 5

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Ilofamid				
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 €

II.

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

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

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Eribulin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Eribulin (neues Anwendungsgebiet - Liposarkom)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Eribulin (neues Anwendungsgebiet - Liposarkom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Eribulin
- **Handelsname:** Halaven®
- **Therapeutisches Gebiet:** Liposarkom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-234)

- [Modul 1 \(964,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1495/2016-05-30_Modul1_Eribulin.pdf)
- [Modul 2 \(552,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1496/2016-05-30_Modul2_Eribulin.pdf)

- [Modul 3 \(1,2 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1497/2016-05-30_Modul3B_Eribulin.pdf)

- [Modul 4 \(7,4 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1498/2016-05-30_Modul4B_Eribulin.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1500/2016-06-01_D-234_Eribulin_Info-zVt.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Eribulin (HALAVEN®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Stand der Information: Mai 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(352,8 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1499/2016-06-01_D-234_Eribulin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2016
- Mündliche Anhörung: 10.10.2016

Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 [per E-Mail](#) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17_98_3529/2013_11_14_AnIII_Vorlage_schriftl_Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Eribulin%20-%202016-06-01-D-234>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Eribulin - 2016-06-01-D-234*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 10.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/>)
- [Verfahren vom 01.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.10.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 29.09.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1 Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	21.09.2016
medac GmbH	21.09.2016
Lilly Deutschland GmbH	22.09.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2016
DGHO	22.09.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Steinert, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Stern, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Schneider-Fresenius, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

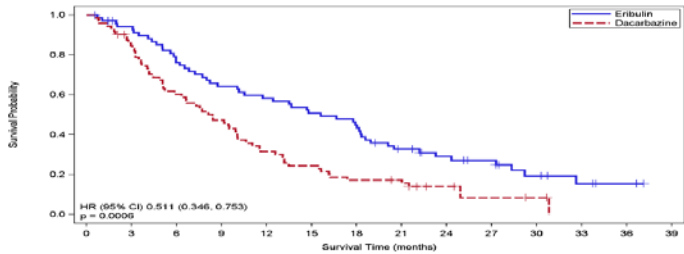
Datum	21. September 2016
Stellungnahme zu	Eribulin (Halaven®)
Stellungnahme von	<i>Eisai GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Halaven® (Eribulin) im neuen Anwendungsgebiet „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“: Teil 1 • Das Wichtigste in Kürze • Einleitung zur Stellungnahme • Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen ist eine relevante und adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für diese Nutzenbewertung von Halaven® (Eribulin) • Der adjustierte indirekte Vergleich ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber Trabectedin abzuleiten • Fazit Teil 2 • Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 anthrazyklinenthaltenden 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Wichtigste in Kürze Der Bericht Nr. 427 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) enthält keine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zu Eribulin im neuen Anwendungsgebiet. Daher werden hier zunächst noch einmal knapp die wichtigsten Informationen und Ergebnisse zusammengefasst, um die Schlussfolgerungen von Eisai zum erheblichen Zusatznutzen von Eribulin im neuen Anwendungsgebiet nachvollziehbar zu machen. • Liposarkome gehören zu den Weichteilsarkomen (WTS) und entstammen dem Binde- oder Fettgewebe. Liposarkome stellen eine Orphan Disease dar (Orphanet 2013). Die Zahl an Behandlungsmöglichkeiten für die ca. 28 bis 153 Patienten in Deutschland mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom sind sehr begrenzt, die vorhandene Evidenz auch aus Sicht des G-BA sehr limitiert (G-BA 2015). Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose wird für metastasierte WTS auf etwa ein Jahr geschätzt (Reichardt 2006). • Es besteht ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen, da in Deutschland im für Eribulin relevanten Anwendungsgebiet nur die Wirkstoffe Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin zugelassen sind. • Eribulin kann diesen Bedarf insofern decken, als es das erste Präparat ist, für das im direkten Vergleich mit einer im Anwendungsgebiet fest etablierten Therapie - Dacarbazin (in der Literatur auch mit der Abkürzung DTIC (Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid) benannt) - ein klinisch hochrelevanter absoluter Vorteil im medianen Überleben	<u>Dacarbazin Monotherapie als Komparator</u> 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																									
von 7,2 Monaten zu Gunsten von Eribulin (15,6 Monate in der Eribulin-Gruppe versus 8,4 Monate in der Dacarbazin-Gruppe, HR 0,51 [0,35; 0,75]) nachgewiesen wurde. In der pivotalen, randomisierten, klinischen Phase 3-Studie (Studie 309) wurde an chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit progredientem Liposarkom für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin also eine statistisch signifikant und klinisch relevant bessere Wirksamkeit bezogen auf das Gesamtüberleben als dem primären Studienendpunkt und damit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen erbracht. Subpopulation = Adipocytic  <table border="1" data-bbox="172 1011 853 1091"><thead><tr><th>Subjects at Risk:</th><th>0</th><th>3</th><th>6</th><th>9</th><th>12</th><th>15</th><th>18</th><th>21</th><th>24</th><th>27</th><th>30</th><th>33</th><th>36</th><th>39</th></tr></thead><tbody><tr><td>Eribulin</td><td>71</td><td>63</td><td>51</td><td>43</td><td>39</td><td>34</td><td>30</td><td>29</td><td>15</td><td>12</td><td>7</td><td>4</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Dacarbazine</td><td>72</td><td>59</td><td>42</td><td>33</td><td>22</td><td>17</td><td>12</td><td>11</td><td>6</td><td>3</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table> <table border="1" data-bbox="342 1059 687 1091"><thead><tr><th>Arm</th><th>No. of Subjects</th><th>Events</th><th>Median Survival (95% C.I.)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Eribulin</td><td>71</td><td>52 (73.2%)</td><td>15.6 (10.2 - 18.6)</td></tr><tr><td>Dacarbazine</td><td>72</td><td>63 (87.5%)</td><td>8.4 (5.2 - 10.1)</td></tr></tbody></table> Kaplan-Meier-Kurve für OS der Studie 309 für die Population der Patienten mit Liposarkom (Abbildung 4-2 aus Modul 4) Abkürzungen: CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; No.: Anzahl der Patienten in der ITT-Population (FAS); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	Subjects at Risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	29	15	12	7	4	2	0	Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0	Arm	No. of Subjects	Events	Median Survival (95% C.I.)	Eribulin	71	52 (73.2%)	15.6 (10.2 - 18.6)	Dacarbazine	72	63 (87.5%)	8.4 (5.2 - 10.1)	zum Zusatznutzen in die Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen <u>Indirekter Vergleich</u> 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 be-
Subjects at Risk:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39																																												
Eribulin	71	63	51	43	39	34	30	29	15	12	7	4	2	0																																												
Dacarbazine	72	59	42	33	22	17	12	11	6	3	2	0	0	0																																												
Arm	No. of Subjects	Events	Median Survival (95% C.I.)																																																							
Eribulin	71	52 (73.2%)	15.6 (10.2 - 18.6)																																																							
Dacarbazine	72	63 (87.5%)	8.4 (5.2 - 10.1)																																																							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Im adjustierten indirekten Vergleich von Eribulin zu Trabectedin ergab sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Eribulin (HR=0,49 [0,27; 0,86]). - Auch für den Wirksamkeitsendpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich im direkten Vergleich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (2,9 Monate in der Eribulin-Gruppe versus 1,7 Monate in der Dacarbazin-Gruppe, HR=0,52 [0,35; 0,78]). - Das insgesamt vorhersehbare und beherrschbare Toxizitätsprofil entsprach den bisherigen Erfahrungen mit Eribulin im bereits seit Mai 2011 zugelassenen Anwendungsgebiet des vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Unerwartete neue Sicherheitsaspekte ergaben sich aus der Studie 309 nicht (EMA 2016a; Schöffski 2016). - Darüber hinaus resultierten signifikante Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität, wie im EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D erhoben, die den Zusatznutzen weiter untermauern. Eine detailliertere Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Eribulin im neuen Anwendungsgebiet aus Modul 1, Abschnitt 1.5 des Nutzendossiers ist dieser Stellungnahme beigelegt (Anlage 1). - Die vom G-BA festgelegte ZVT für das neue Anwendungsgebiet von Eribulin ist „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n).“ (G-BA 2016). Konkretisiert ist der vorliegende histologische Weichteilsarkom-Subtyp	wertenden Anwendungsgebiet entspricht. Bei den Patientencharakteristika bestehen in Bezug auf die Geschlechterverteilung und des Tumorgrades 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. <u>Gesamtbewertung für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt:</u> 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 Gesamt mortalität, 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

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das Liposarkom, die jeweilige relevante Vortherapie ist eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (Eisai Europe 2016). Entsprechend den relevanten Leitlinien und dem Zulassungsstatus kommen für Patienten mit Liposarkom nach einer anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Vorbehandlung grundsätzlich Dacarbazin, Trabectedin und Ifosfamid in Betracht (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016). Ifosfamid ist primär als Erstlinientherapie einzusetzen (Baxter Oncology 2015). Weiterhin konnte keine höherwertige Evidenz für Ifosfamid identifiziert werden (siehe Modul 4.3.2.1.1 des Nutzendossiers). Daher wurde der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin und Trabectedin im vorgelegten Nutzendossier geführt. Hierdurch ist die vom G-BA bestimmte ZVT vollständig abgedeckt. Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen ist eine adäquate und relevante ZVT für die Nutzenbewertung von Eribulin, wie unten ausführlicher erläutert wird. Unter Berücksichtigung der Schwere des seltenen, vorbehandelten, nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms, der infausten Prognose und der sehr begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf ergibt sich in der Gesamtschau für Eribulin gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Dacarbazin und des adjustierten indirekten Vergleichs mit Trabectedin.	Lebensqualität unter Berücksichtigung fehlender signifikanter Unterschiede bei den Nebenwirkungen, als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben (OS) in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Einleitung zur Stellungnahme Das IQWiG hat in seinem Bericht Nr. 427 die von Eisai vorgelegten, umfassenden und detaillierten Analysen zu Ergebnissen aus randomisierten klinischen Studien zum patientenrelevanten Zusatznutzen von Eribulin zur Therapie des vorbehandelten, nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms nicht kommentiert und bewertet. Dies gehört jedoch aus Sicht von Eisai zu einer umfassenden Information des G-BA im Hinblick auf die am Ende des Stellungnahmeverfahrens erfolgende Beschlussfassung. In seinem Bericht vertritt das IQWiG die Auffassung, dass der Zusatznutzen von Eribulin nicht belegt sei, da keine geeigneten Daten vorgelegen hätten. Es begründet dies mit einer nicht zulassungskonformen Verabreichung von Dacarbazin in der international, multizentrisch, randomisiert-kontrolliert, open-label durchgeführten, zweiarmigen Phase 3-Studie, die zur Zulassung u.a. in Europa und den USA führte bzw. mit einer nicht ausreichenden Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich mit Trabectedin herangezogenen Studien zu Eribulin (Studie 309) und Trabectedin (Studie ET743-SAR-3007, kurz Studie 3007) und einer sich hieraus ergebenden fehlenden Datenverwertbarkeit.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Auffassung ist nicht nachvollziehbar. Der Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens wurde auf Basis des direkten Vergleichs gegenüber Dacarbazin und eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Trabectedin erbracht, wodurch die vom G-BA bestimmte ZVT vollständig abgedeckt wurde. Dies wird in den folgenden Abschnitten erläutert und begründet.	
Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen ist eine adäquate und relevante ZVT für die Nutzenbewertung von Halaven® (Eribulin) <u>Dacarbazin in Monotherapie erfüllt alle Kriterien der VerfO des G-BA</u> Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Eribulin in der Therapie des nicht resezierbaren Liposarkoms „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ als ZVT festgelegt (G-BA 2016). Der G-BA konkretisiert in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch, dass der Zulassungsstatus der Arzneimittel deswegen zu beachten sei, da dieser „zum Beispiel bei mehreren Arzneimitteln auf einen bestimmten Weichteilsarkom-Subtyp oder auf eine bestimmte Vortherapie der Patienten abstellt“. Diese Konkretisierung umfasst somit explizit nicht die Zulassung als Mono- oder Kombinationstherapie. Vielmehr bestätigte die Geschäftsstelle des G-BA auf Nachfrage, dass die vier von Eisai im Anforderungsformular für eine Beratung zum seinerzeit geplanten Anwendungsgebiet (das seinerzeit	<u>Dacarbazin Monotherapie als Komparator</u> 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,

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
noch das Leiomyosarkom einschloss) anhand der vom G-BA definierten Kriterien zur Bestimmung der ZVT gemäß VerfO genannten Therapien, nämlich Dacarbazin oder Ifosfamid oder Pazopanib¹ oder Trabectedin, „nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zu den hier relevanten Behandlungsoptionen zu zählen sind“ (G-BA 2015). Somit erfüllt Dacarbazin nicht nur nach Ansicht von Eisai, sondern auch nach Bestätigung des G-BA, die notwendigen Kriterien einer ZVT gemäß VerfO. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Überprüfung der Kriterien für Dacarbazin noch einmal zusammen. ¹ entfällt aufgrund der Ausschlusses des adipozytischen Sarkoms (=Liposarkom) aus dem Anwendungsgebiet gemäß gültiger Fachinformation von Votrient®	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 Therapie-option 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 Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Erfüllung der Kriterien zur Bestimmung der ZVT durch Dacarbazin gem. Kapitel 5, § 6 Verfo des G-BA	
Kriterien zur Bestimmung der ZVT gem. Kapitel 5, § 6 Verfo des G-BA	Durch Dacarbazin erfüllt?
Kriterium 1: Wirkstoff hat grundsätzlich Zulassung für das Anwendungsgebiet	erfüllt
Kriterium 2: erstattungsfähige, nichtmedikamentöse Behandlung	nicht zutreffend
Kriterium 3: patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt	nicht zutreffend
Kriterium 4: Wirkstoff gehört nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet	erfüllt

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zu Kriterium 1:</u> Für das Anwendungsgebiet „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“ sind in Deutschland folgende Wirkstoffe grundsätzlich zugelassen: Dacarbazin, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid und Trabectedin. Doxorubicin und Epirubicin kommen nicht als ZVT in Betracht, da sie standardmäßig als Erstlinientherapeutika eingesetzt werden. Dies entspricht nationalen und internationalen Leitlinien, die als Standard für die Erstlinientherapie übereinstimmend eine Behandlung mit einem Anthrazyklin entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid benennen. Sowohl für Doxorubicin als auch für Epirubicin besteht eine kumulative Gesamtdosis, d.h. ein erneuter Einsatz dieser Wirkstoffe in einer späteren Therapielinie ist in vielen Fällen auszuschließen (Pfizer 2014; Teva 2014). Gemäß Zulassungsstatus ist Ifosfamid zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie bestimmter WTS (dies umfasst auch das Liposarkom) nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie zugelassen (Baxter Oncology 2015). Somit ist Ifosfamid primär, wenn auch nicht ausschließlich als Erstlinientherapeutikum indiziert und entsprechend in den Leitlinien positioniert (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das aktuell gültige Anwendungsgebiet für Dacarbazin umfasst praktisch alle fortgeschrittenen Weichteilsarkome im Erwachsenenalter (ausgenommen Mesotheliome und Kaposi-Sarkome) (Lipomed 2014). Damit hat Dacarbazin gemäß § 6, Absatz 3 im 5. Kapitel der VerFO des G-BA grundsätzlich eine Zulassung für das relevante Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Liposarkoms. In diesem Zusammenhang ist auch anzumerken, dass die relevante European Commission Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) keine Ausführungen zu Monotherapie oder Kombinationstherapie im Abschnitt 4.1 Therapeutic Indication, also dem Anwendungsgebiet erfordert (European Commission 2009). <u>Zu Kriterium 4:</u> Im Weiteren ist zu prüfen, ob der Einsatz von Dacarbazin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet entspricht. Nach der generellen Empfehlung aller zur Bestimmung der ZVT herangezogenen Leitlinien, die Therapie mit einem Anthrazyklin zu beginnen, kann für die Arzneimitteltherapie ab der zweiten Therapielinie kein allgemeiner Therapiealgorithmus festgelegt werden, da die Leitlinien - wie vom G-BA selbst festgestellt - keinen bestimmten Wirkstoff grundsätzlich präferieren (G-BA 2015).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß der zur Bestimmung der ZVT herangezogenen nationalen und internationalen Leitlinien wird der Einsatz von Dacarbazin sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie empfohlen. Im möglichen Therapiealgorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wird die Monotherapie mit Dacarbazin in der Behandlung des Liposarkoms als gleichwertige Option zu einer Kombinationstherapie mit Dacarbazin abgebildet (DGHO 2011). Auch in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird Dacarbazin als Wirkstoff in Monotherapie in der Therapie des WTS genannt. Daraus ist zu schließen, dass die Monotherapie mit Dacarbazin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet entspricht (NCCN 2016). Die Positionierung der Monotherapie mit Dacarbazin in den Leitlinien berücksichtigt dabei die neueste Evidenz für Therapien im Anwendungsgebiet. Für keine der Behandlungsmöglichkeiten nach der initialen Behandlung mit Anthrazyklinen liegt ein so breites Evidenzspektrum vor wie für Dacarbazin in der Monotherapie, nicht zuletzt auch durch die Aufnahme als aktiver Vergleichsarm in modernen klinischen Phase 3 Studien, in welchen Dacarbazin in Monotherapie den Wirkstoffen Trabectedin (Studie 3007) und Eribulin (Studie 309) gegenübergestellt wurde. Die durch diese Studien generierte Evidenz macht deutlich, dass die für den Einsatz von Dacarbazin beim WTS höchstwertige vorliegende Evidenz für den Einsatz von Dacarbazin in Monotherapie spricht.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dacarbazin in Monotherapie erfüllt somit alle Kriterien gemäß Verfo des G-BA zur Bestimmung der ZVT im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Liposarkoms. <u>Dacarbazin als Monotherapie in der Versorgung</u> Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien wird der Einsatz von Dacarbazin sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie empfohlen (DGHO 2011; NCCN 2016). Im möglichen Therapiealgorithmus der DGHO wird die Monotherapie mit Dacarbazin in der Behandlung des Liposarkoms als gleichwertige Option zu einer Kombinationstherapie mit Dacarbazin abgebildet. Auch in der Leitlinie des NCCN wird Dacarbazin als Wirkstoff in Monotherapie in der Therapie des Weichteilsarkoms aufgeführt. Daraus ist zu schließen, dass die Monotherapie mit Dacarbazin dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet entspricht. Seitens Eisai ergibt sich kein Anhaltspunkt, dass diesen Leitlinien im Versorgungsalltag nicht gefolgt wird. Vielmehr zeigt die Auswertung der Daten der Studie 309 zur Folgetherapie nach Beendigung der Studienmedikation für Patienten des Eribulinarms, dass Dacarbazin im Versorgungsalltag der Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom eine wichtige Therapieoption darstellt. Von insgesamt 71 Patienten erhielten 28 Patienten (39,4%), und damit mit Abstand die meisten Patienten, eine Folgetherapie mit Dacarbazin. Hiervon erhielten 24 Patienten Dacarbazin in Monotherapie, 3 Patienten Dacarbazin in Kombination mit Gemcitabin und 1 Patient Dacarbazin in Kombination mit Doxorubicin. Da es sich hierbei um eine patientenindividuelle Therapieentscheidung außer-	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
halb einer klinischen Studie handelt, ist eine vermeintliche Verzerrung durch das Studiendesign bzw. durch eine vorgegebene, spezifische Vergleichstherapie auszuschließen (Eisai 2016). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass weder die Empfehlungen der Leitlinien noch die Auswertung der Daten zu den Folgetherapien in der Studie 309 einen Anlass zur Vermutung geben, dass Dacarbazin in Monotherapie keine relevante Option in der Behandlung des fortgeschrittenen Liposarkoms darstellt. <u>EMA und FDA erkennen Dacarbazin in Monotherapie als geeigneten aktiven Komparator an</u> Sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) haben Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen als geeignete Vergleichstherapie anerkannt und basierend hierauf eine Zulassung von Eribulin für die Behandlung des fortgeschrittenen Liposarkoms ausgesprochen (EMA 2016b; FDA 2016). Den Zulassungen gingen bereits im Rahmen der Planung der Studie 309 entsprechende Beratungsgespräche mit den beiden Behörden voraus, in denen sowohl die Wahl der geplanten Vergleichstherapie als auch das Therapieschema, inklusive der entsprechenden Dosierung, thematisiert und beschlossen wurde. Die EMA hat ihre Sichtweise hierzu auch im European Public Assessment Report (EPAR) noch einmal schriftlich fixiert und bestätigt, dass die Monotherapie mit Dacarbazin, wie sie in	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Studie 309 erfolgte, ein geeigneter aktiver Komparator für Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet ist. Nach Ansicht von Eisai lassen die angeführten Gründe keinerlei Zweifel daran, dass Dacarbazin in Monotherapie und in den in Studie 309 gewählten Dosierungen eine für die Nutzenbewertung von Eribulin relevante und adäquate ZVT darstellt. Die Daten der direkt vergleichenden Phase 3-Zulassungsstudie Studie 309 von Eribulin gegenüber Dacarbazin in Monotherapie sind somit uneingeschränkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin geeignet und heranzuziehen. Damit ergibt sich - wie bereits oben ausgeführt - ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber Dacarbazin.	
Der adjustierte indirekte Vergleich ist geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin auch gegenüber Trabectedin abzuleiten Im vorliegenden Nutzendossier wurde von Eisai neben dem direkten Vergleich von Eribulin gegen Dacarbazin (Studie 309) ein adjustierter indirekter Vergleich von Eribulin gegen Trabectedin mit dem Brückenkompator Dacarbazin dargestellt. In der Literaturrecherche wurden hierfür die Studie von Eribulin gegen Dacarbazin (Studie 309) und eine Studie von Trabectedin gegen Dacarbazin (Studie 3007) identifiziert. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit der Evidenzstufe Ib. Weitere Studien wurden nicht identifiziert.	Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin mit Brückenkompator 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)

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eisai schätzt diese beiden Studien insgesamt als ausreichend ähnlich ein, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Im Gegensatz dazu schreibt das IQWiG in seiner Bewertung, dass für den indirekten Vergleich von Eribulin zu Trabectedin der Nachweis der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen für die Bewertung des Gesamtüberlebens fehlt. Eisai teilt diese Ansicht des IQWiG nicht. Die beiden für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien wurden von Eisai überprüft mit dem Ergebnis, dass sowohl das Studiendesign als auch die Ein- und Ausschlusskriterien der beiden Studien als hinreichend ähnlich anzusehen sind. Die Studie 3007 wurde, wie das IQWiG richtigerweise anmerkt, nicht von Eisai, sondern von einem anderen Sponsor durchgeführt. In den aus der Studie hervorgegangenen Publikationen wurden nicht explizit Daten für die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom zu Baseline Charakteristika und Demographie berichtet. Somit lagen Eisai für die Studie 3007 abgesehen von der Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben, die im indirekten Vergleich einbezogen wurden, keine ausführlichen Daten zur Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom vor. Auch intensive Literaturrecherchen führten zu keinem Ergebnis. Allerdings lag in Studie 309 wie auch in Studie 3007 der Anteil der Patienten mit Liposarkom an der gesamten Studienpopulation bei etwa 30% (Patienten mit Leiomyosarkom bei etwa 70%), so dass die Verteilung der Sarkom-Subtypen in den zwei Studien vergleichbar ist. Aus diesem Grund können aus Sicht von Eisai die Daten der Gesamtpopulationen durchaus verwendet werden, um die Bewertung der Ähn-	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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lichkeit bezüglich der Baseline Charakteristika und Demographie neben den ohnehin bewertbaren Kriterien wie Studiendesign vorzunehmen. Im Modul 4 des Nutzendossiers in den Tabellen 4-83 und 4-84 sowie im Anhang zu dieser Stellungnahme finden sich die Aufstellungen der Vergleiche (siehe Tabellen 2 und 3 in Anlage 2). In der Bewertung der Ähnlichkeit zeigte sich bezüglich der Nachfolge-therapien zur Krebsbehandlung ein leicht erhöhter Anteil von Patienten mit Folgetherapien in der Studie 309 im Vergleich zur Studie 3007. Eisai geht dabei nicht von einem relevanten Grund für eine Verzerrung aus, der die Bewertung der Ähnlichkeit beeinflusst. Insgesamt wurden die beiden Studien als ausreichend ähnlich angesehen, um einen adjustierten, indirekten Vergleich durchführen zu können. Im indirekten Vergleich wurde der in der Studie 309 demonstrierte Überlebensvorteil von Eribulin auch für den Vergleich mit Trabectedin bestätigt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich im indirekten Vergleich ein HR von 0,49 (95 %-KI [0,27; 0,86]) zugunsten von Eribulin gegenüber Trabectedin für Patienten mit Liposarkom. Wie bereits weiter oben dargelegt, liegen für die Studie 3007 keine ausführlichen Daten für die Lipo- und Leiomyosarkom-Subgruppen vor. Dies trifft auch auf die Verträglichkeitsdaten zu. Deswegen wurde für die Abschätzung des Sicherheitsprofils die Gesamtpopulation der Patienten mit Lipo- und Leiomyosarkom im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt. Das IQWiG schreibt in seinem Bericht, dass die Gesamtpopulation des indirekten Vergleichs nicht zur Ableitung des Schadens in der Teilpopulation herangezogen werden kann und somit für die Bewer-	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung des Zusatznutzens nicht relevant ist. Dieser Argumentation kann Eisai nicht folgen. Selbst wenn man teilweise der sehr konservativen Sicht des IQWiG folgen würde, ist dennoch festzuhalten, dass die Darstellung der Gesamtpopulation jedenfalls geeignet erscheint, um zumindest dramatische Effekte zuungunsten von Eribulin ausschließen zu können, denn es kann davon ausgegangen werden, dass durch die gleiche Verteilung der Subtypen in den Studien ein größerer Schaden zumindest dramatischen Ausmaßes zuungunsten von Eribulin mit dieser Analyse aufgedeckt werden kann. Immerhin wurden alle publizierten Verträglichkeitsendpunkte der Studie 3007 herangezogen. Für folgende unerwünschte Ereignisse lagen dabei Daten vor: Anämie CTCAE Grad 3 oder 4), Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4), Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4), Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4), Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4), Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4) und Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4). Im indirekten Vergleich zeigte sich im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber Trabectedin (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,23]). In allen anderen betrachteten Verträglichkeitsendpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Trabectedin. In der Zusammenschau kann selbst durch die vorliegende Unsicherheit und bei sehr konservativer Sicht auf die Daten zu unerwünschten Ereignissen und dadurch bedingt sehr vorsichtiger Interpretation ein dramatischer Schaden zuungunsten von Eribulin im indirekten Vergleich als ausgeschlossen betrachtet werden.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unter Berücksichtigung der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung mit infauster Prognose und der sehr begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf ergibt sich für Eribulin gegenüber Trabectedin als Teil der vom G-BA bestimmten ZVT im indirekten Vergleich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Bewertung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Somit bestätigt sich der erhebliche Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der ZVT auch im indirekten Vergleich, wenn auch methodenbedingt mit einer eingeschränkten Ergebnissicherheit. Fazit: In der vorliegenden Stellungnahme und dem dazugehörigen Dossier hat Eisai ausführlich und nachvollziehbar aufgezeigt, dass mit Eribulin eine bisher nicht erreichte große deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei einer sehr seltenen, schwerwiegenden Krankheit mit infauster Prognose und dringendem Therapiebedarf erreicht wurde. Nach Ansicht von Eisai gibt es keinerlei Zweifel daran, dass Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen eine adäquate und relevante ZVT für die Nutzenbewertung von Eribulin im Liposarkom ist. Dies ist zum einen darin begründet, dass Dacarbazin in Monotherapie alle Kriterien gemäß Verfo des G-BA zur Bestimmung	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt. Zum anderen lassen weder die Empfehlungen der Leitlinien noch die Auswertung der Daten der Folgetherapien in der Studie 309 aus Sicht von Eisai die Vermutung zu, dass Dacarbazin in Monotherapie keine relevante Behandlungsoption des fortgeschrittenen Liposarkoms darstellt. Somit eignen sich die Daten der direkt vergleichenden Phase 3-Zulassungsstudie 309 von Eribulin gegenüber Dacarbazin in Monotherapie uneingeschränkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin und sind dementsprechend heranzuziehen. Des Weiteren eignet sich auch der adjustierte indirekte Vergleich – wie von Eisai ausführlich dargestellt – durchaus dazu, Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber Trabectedin abzuleiten. In der Gesamtschau der von Eisai vorgelegten, umfassenden und detaillierten Analysen für die Nutzenbewertung ergibt sich für Eribulin gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem, nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom. Die Bewertung beruht hierbei insbesondere auf dem statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten, bisher nicht erreichten Vorteil im medianen Gesamtüberleben für die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Eribulin.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, Z. 31-32	<u>Anmerkung:</u> Im Rahmen der Beurteilung der Studie 309 schreibt das IQWiG: "Auch die Zulassungsbehörde bestätigt, dass der Einsatz von Dacarbazin als Monotherapie zur Behandlung des Liposarkoms nicht zulassungskonform ist." <u>Stellungnahme:</u> Das IQWiG versäumt, sowohl eine Quelle für die Aussage der Zulassungsbehörde anzugeben als auch die konkrete Zulassungsbehörde zu benennen. Des Weiteren erfolgt seitens des IQWiG keine Angabe dazu, inwieweit und wann eine spezifische Anfrage an die Zulassungsbehörde stattgefunden hat und wie die konkrete Fragestellung und die Antwort darauf formuliert waren. Die Aussage, dass die Zulassungsbehörde die nicht-zulassungskonforme Verwendung von Dacarbazin bestätigt hat, ist somit für Eisai nicht nachvollziehbar. Grundsätzlich ist hierbei anzumerken, dass die EMA – und damit die für die zentrale und somit auch für Deutschland verbindliche Zulassung von Eribulin relevante Zulassungsbehörde – Dacarbazin	Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Kombinationstherapie mit Doxorubicin, insbesondere nach einer anthrazyklinenthaltenden Vortherapie laut vorliegendem Anwendungsgebiet, regelhaft zum Tragen kommt. In der Zweilinientherapie 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 zu-

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in Monotherapie im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung zum Design der Studie 309 als geeigneten aktiven Komparator bestätigt und akzeptiert hat (EMA 2010). Zudem ist die Studie 309 die entscheidende, pivotale Phase 3-Studie, auf deren Grundlage die Zulassungserweiterung für Eribulin im Liposarkom durch die EMA erfolgte – eine weitere Bestätigung der Eignung von Dacarbazin in Monotherapie einschließlich der nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes gewählten Dosierungen als Vergleichstherapie (EMA 2016b). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA, die nicht belegte Aussage des IQWiG zur Zulassungskonformität der Dacarbazin-Anwendung in der Studie 309 unberücksichtigt zu lassen und Dacarbazin, wie in Studie 309 angewendet, als adäquate und relevante ZVT, wie in Teil 1 dieser Stellungnahme ausgeführt, anzuerkennen.	lassungskonform 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 Patienten-gruppe nur Aussagen von Eribulin gegenüber Dacarbazin abgeleitet werden. Aus diesem Grund wird es für erforderlich angesehen, die Aussagen zum Zusatznutzen in die Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Literaturverzeichnis

1. Baxter Oncology 2015. *Fachinformation Holoxan®: Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Schütte J., Hartmann J. T. et al. 2011. *DGHO Leitlinie Weichteilsarkome: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/2011/leitlinie-weichteilsarkome-online>, abgerufen am: 09.02.2016.
3. Eisai 2016. *Eisai Protocol: E7389-G000-309*. Data on file.
4. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2016*. Data on file.
5. European Commission 2009. *A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC): The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 2C Notice to Applicants*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf, abgerufen am: 15.09.2016.
6. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Minutes from Scientific Advice Procedure No.: EMEA/H/SA/641/3/2010/II*. Data on file.
7. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
8. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *Assessment report: Halaven, International non-proprietary name: eribulin: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002084/WC500209241.pdf, abgerufen am: 01.09.2016.
9. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Verfügbar unter: http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii102.full.pdf+html, abgerufen am: 04.04.2016.
10. Food and Drug Administration (FDA) 2016. *FDA approves first drug to show survival benefit in liposarcoma: FDA News Release*.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-116*. Data on file.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2015-B-116. Eribulin zur Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms*. Data on file.
13. Lipomed 2014. *Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung: Stand Juni 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.09.2016.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma*. Verfügbar unter: www.nccn.org, abgerufen am: 26.04.2016.
15. Orphanet 2013. *Orphanet Berichtsreihe - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: Liposarkom - ORPHA 69078*. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=liposarkom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit\(n\)/Krankheits](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10914&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=liposarkom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit(n)/Krankheits)

gruppe=Liposarkom&title=Liposarkom&search=Disease_Search_Simple, abgerufen am: 04.12.2015.

16. Pfizer 2014. *Fachinformation Farmorubicin CS Lösung: Stand September 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2016.
17. Reichardt P. 2006. *Chemotherapie der Weichteilsarkome: Übersichtbeitrag in Onkologisch: Weichteilsarkome*. Verfügbar unter: http://www.onkodin.de/zms/content/e28996/e49549/e47501/e47504/OL_3_06_23.10_screen.pdf, abgerufen am: 28.07.2015.
18. Schöffski P., Chawla S., Maki R. G. et al. 2016. *Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet* ahead of print (15), S. 1–9.
19. Teva 2014. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml: Stand März 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2016.

5.2 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 21. September 2016 >>
Stellungnahme zu	<<Eribulin/Halaveri®>>2016-06-01-D-234
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anerkennung der Zulassungsstudie E7389-G000-309 im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung Dacarbazin (DTIC) wurde früher meist an fünf aufeinander folgenden Tagen in einer Tagesdosis von 150 mg/qm KOF infundiert und das Ganze im vierwöchentlichen Rhythmus wiederholt. [1] Die eintägige Infusionsbehandlung mit 850 mg/qm KOF alle 3-4 Wochen erbrachte jedoch etwa gleichwertige Remissionsraten von 5-20 %. Die „Nichtanerkennung“ der Studie durch das IQWiG aufgrund der patientenfreundlicheren Gabe des Dacarbazin ist zumindest zu diskutieren. [2] Aus Patientensicht ist das 3-wöchige Regime, welches in der Studie verwendet wurde, angenehmer und verhältnismäßig gut tolerierbar. Die früher problematischen Nebenwirkungen der Dacarbazin-Therapie, Übelkeit und Erbrechen, sind dank der mittlerweile verfügbaren, prä- und posttherapeutisch eingesetzten 5-HT3- und Neurokin-1-Rezeptor-Antagonisten erfolgreich vermeidbar. Leber- und anhaltende Knochenmarksschädigungen kommen selten vor. Sowohl die Infusion als auch der Patient müssen am Behandlungstag sorgfältig vor UV-Licht geschützt werden, um die Entstehung unwirksamer toxischer Verbindungen zu vermeiden und stattdessen durch enzymatische N-Demethylierung im Organismus des Patienten die Bildung wirksamer Metaboliten zu befördern.	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 anthrazyklinenthaltenden 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 me-

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dizinischen 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 Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Fachinformation *Dacarbazin (Detimedac®)*
- [2] IQWiG Dossierbewertung ‚Eribulin (Liposarkom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A16-31 Version: 1.0 Stand: 29.08.2016

5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.9.2016
Stellungnahme zu	Eribulin (Halaven®), 2016-06-01-D-234
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1.9.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Eribulin (Halaven®) beim Liposarkom (1). Das IQWiG leitete zusammenfassend für Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel den Zusatznutzen als nicht belegt ab (1). Die Studie 309 für den direkten Vergleich mit Dacarbazin wurde aufgrund einer nicht zulassungskonformen Verabreichung von Dacarbazin (Dosierung und Monotherapie) (2) nicht zur Bewertung herangezogen. Der aufgeführte indirekte Vergleich mit Trabectedin wurde wegen fehlender Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen nicht berücksichtigt (1). Lilly nimmt als zukünftiger Zulassungsinhaber von Olaratumab (Lartruvo®) mit Anwendungsgebiet beim Weichgewebesarkom nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Eribulin (Halaven®). Die positive opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für Olaratumab wurde am 15.9.2016 erteilt und ist dieser Stellungnahme beigelegt (3). Mit einer Zulassungsentscheidung der EU-Kommission für Lartruvo® wird im November 2016 gerechnet.	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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 anthrazyklinenthaltenden 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-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zulassungsbehörde European Medicine Agency (EMA) hat Dacarbazin als aktive Behandlungsoption und akzeptierte Vergleichstherapie nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und/oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder metastasierte Weichgewebesarkom in internationalen Studien akzeptiert (4). Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte, im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG vollständig, inhaltlich geprüft werden sollte. Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Der Auftrag an das IQWiG auf Grundlage des § 35a Abs. 1 Satz 1 SGB V kann nur als inhaltlich offener Auftrag verstanden werden zur umfassenden Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign, Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte. Da es sich beim Liposarkom um ein sehr seltenes Leiden handelt, ist nachvollziehbar, dass der aufgeführte indirekte Vergleich mit Trabectedin eine fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen aufweist. Daher wäre es wünschenswert, dass das IQWiG die vom pU vorgelegte Evidenz im vollen Umfang würdigt, hauptsächlich vor dem Hintergrund, dass es sich beim Liposarkom um ein äusserst seltenes Leiden handelt, bei dem die Therapiemöglichkeiten stark eingeschränkt sind.	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 Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption dar-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen <u>indirekter Vergleich</u> 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 Patientencharakteris-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tika bestehen in Bezug auf die Geschlechterverteilung und des Tumorgrades 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Abkürzungsverzeichnis:

CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA European Medicine Agency
G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SGB Sozialgesetzbuch
ZVT zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eribulin (Liposarkom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 427 (A16-31). 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1499/2016-06-01_D-234_Eribulin_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf
2. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac® 100/200/500/1000mg, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. März 2015.
3. European Medicines Agency. EMA/CHMP/589981/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Summary of opinion (initial authorisation) Lartruvo (Olaratumab) 15. September 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004216/WC500212882.pdf.
4. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Eribulin (Halaven®). Modul 4B. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1498/2016-05-30_Modul4B_Eribulin.pdf

Feldfunktion geändert

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Eribulin (Halaven®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Eribulin (Halaven®) von Eisai GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung von Eribulin bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapien fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte direkt vergleichende Studie zu Dacarbazin wurde vom IQWiG mit der Begründung einer nicht zulassungskonformen Dosierung von Dacarbazin als nicht geeignet eingestuft. Auch der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zu Trabectedin wurde vom IQWiG nicht herangezogen. Hier sei die Ähnlichkeit	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der relevanten Teilpopulationen unklar gewesen. Auch könne nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation ausgegangen werden.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Kombinationstherapie mit Doxorubicin, insbesondere nach einer anthrazyklinenthaltenden Vortherapie laut vorliegendem Anwendungsgebiet, regelhaft zum Tragen kommt. In der Zweilinietherapie 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
Eignung der direkt vergleichenden Studie 309 für die Nutzenbewertung Die vom Hersteller vorgelegte direkt mit Dacarbazin vergleichende Studie 309 wurde vom IQWiG mit der Begründung einer nicht zulassungskonformen Dosierung von Dacarbazin als nicht geeignet eingestuft. Das IQWiG begründet seine Vorgehensweise u.a. wie folgt: • „Dacarbazin wurde in der Studie 309, anders als in der Fachinformation beschrieben, als Monotherapie in einer	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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,

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Dosierung von 850 mg/m² oder 1000 mg/m² oder 1200 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht.</i> • <i>Gemäß Fachinformation [3] soll Dacarbazin bei Weichteilsarkom aber in Tagesdosen von 250 mg/m² Körperoberfläche intravenös (Tage 1 bis 5) in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen verabreicht werden. Somit weicht der Einsatz von Dacarbazin in der Studie 309 deutlich von der Zulassung ab.“</i> • <i>„Daten zum Vergleich der zulassungskonformen Kombinationstherapie aus Dacarbazin und Doxorubicin gegenüber dem in der Studie 309 verabreichten Regime fehlen. So kann nicht eingeschätzt werden, ob diese beiden Therapie-regime hinsichtlich ihres Nutzens und Schadens vergleichbar sind.“ sowie</i> • <i>„Der Einsatz von Dacarbazin in Monotherapie als Vergleichstherapie der pivotalen Studie 309 sei aber im Rahmen der Zulassung mit European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) abge-stimmt worden. Darüber hinaus begründet der pU den Ein-satz eines nicht zulassungskonformen Therapieregimes von Dacarbazin aber nicht. Dieser Begründung des pU wird nicht gefolgt. Die Zulassungsbehörden haben im Rahmen einer Zulassung andere Anforderungen an eine Vergleichstherapie als dies bei der Bewertung des Zusatz-</i>	welche in Leitlinien ebenfalls als Therapieoptionen beschrieben werden. Die Evidenz für Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie des Lipo-sarkoms ist insgesamt limitiert, so dass abgrenzbare Kriterien, neben der Art der Vortherapie, nach denen eine Therapieauswahl operationa-lisiert werden könnte, nicht beschrieben sind. Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachver-ständiger im vorliegenden Verfahren lässt sich nicht feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Kombinationstherapie mit Doxorubicin, insbesondere nach einer anthrazyklinenthaltenden Vorthe-ra-pie laut vorliegendem Anwendungsgebiet, regelhaft zum Tragen kommt. In der Zweiliniientherapie kann auch eine Dacarbazin-Monotherapie als eine mögliche Therapiealternative angesehen wer-den. Die Dosierungen von Dacarbazin in der Zulassungsstudie erschei-nen 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 me-dizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie 309 zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Eribu-lin heranzuziehen. Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestim-mungen zur Nutzen-bewertung 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 Nut-zenbewertung 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>nutzens der Fall ist.“</i> Nach Auffassung des vfa sollten die formalen Ablehnungsgründe des IQWiG im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom G-BA kritisch hinterfragt werden. Die Bewertung des IQWiG widerspricht der <u>Feststellung der Zulassungsbehörde</u> hinsichtlich der Wirksamkeit von Eribulin. Die Zulassungsbehörde stellt ausdrücklich die <u>Überlegenheit von Eribulin</u> im Vergleich zu Dacarbazin fest: <i>„A benefit of eribulin over dacarbazine has been shown exclusively in the ADI population and as such the indication has been restricted to the adult patient population with unresectable liposarcoma. The magnitude of the benefit is of definite high clinical relevance in this STS subtype and would meet an unmet medical need.“</i> Der G-BA sollte zudem kritisch überprüfen, inwiefern die formalen Abweichungen hinsichtlich des Dacarbazin-Regime die vorliegenden Studienergebnisse (insb. eine statistisch signifikante <u>Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens</u> (um 7,2 Monate (15,6 Monate vs. 8,4 Monate, $p=0,0006$ bzw. $HR=0,51$; 95 %-KI [0,35; 0,75]) trotz der ggf. vorliegenden Limitationen gänzlich in Frage stellen können. Das in der Studie 309 verwendete Dosierungsschema entsprach ausdrücklich dem <u>mit der Zulassung abgestimmten Dosierungsschema</u> (siehe EPAR): <i>„Dacarbazine as the comparator is considered acceptable. In 2010 the MAH applied for a scientific advice on the clinical development plan for eribulin in STS and the design of the future Phase III study 309 including the use of</i>	zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regel-versorgung 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 Therapie-option 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 Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>dacarbazine as the comparator. Either 1200 mg/m², 1000 mg/m², or 850 mg/m² as starting dose could be chosen at the discretion of the investigator. The selection of the starting dose for each patient had to be confirmed prior to randomization.“</i> Für eine sachgerechte Nutzenbewertung wäre es insbesondere erforderlich gewesen zu überprüfen, inwiefern das in der Studie 309 verwendete Dacarbazin-Regime sich gemäß §6 Abs. 2 AM-NutzenV <u>in der praktischen Anwendung bewährt</u> hat, um damit die Anwendbarkeit der vorliegenden Studie bzw. die Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapien angemessen zu beurteilen. Eine Nichtberücksichtigung der in der Studie beobachteten Effekte lediglich aus Gründen der formalen Abweichung im verwendeten Therapieregime wäre nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Eribulin (neues Anwendungsgebiet, Liposarkom)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Eribulin (Halaven®) beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkomen ist das erste Verfahren bei diesen seltenen Tumoren. Eribulin ist zugelassen als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklinen, oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Eribulin hat keinen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind: • Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich von Eribulin versus Dacarbazin vor. Die Studie umfasste Patienten mit Leiomyo- und Liposarkom, die Zulassung erfolgte nur für die Subgruppe der Patienten mit Liposarkom. • Der Kontrollarm mit Dacarbazin-Monotherapie entspricht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die im (alten) Zulassungstext noch vorgesehene Kombination von Doxorubicin/Dacarbazin spielt aufgrund des regelhaften Einsatzes von Anthrazyklinen in der Erstlinientherapie praktisch keine Rolle mehr in der Zweitlinientherapie. Die Kombination Doxorubicin/Dacarbazin ist als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet. • Eribulin führt bei Liposarkom-Patienten zu einer beeindruckenden Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,51; median 7,2 Monate). Der Effekt wird nicht durch Switching oder durch ungleichmäßige Verteilung von Folgetherapien beeinträchtigt. • Die Remissionsrate unter Eribulin ist niedrig. Das progressionsfreie Überleben wird signifikant verlängert, absolut im Median um 1,2 Monate. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in den Studienarmen etwa gleich. Hauptnebenwirkun-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen von Eribulin sind hämatologisch. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei den Liposarkom-Patienten niedriger als in der ebenfalls zugelassenen Indikation des metastasierten Mammakarzinoms. Die Daten zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen, sind aber unvollständig. Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom füllt Eribulin allerdings eine Lücke bei einem Krankheitsbild mit hohem, ungedecktem Bedarf.	
2. Einleitung Weichteilsarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit vielfach charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen. Ihre Häufigkeit beträgt etwa 1% aller malignen Tumoren des Erwachsenen und ca. 15% kindlicher/juveniler Tumoren. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 6 pro 100.000 Einwohner. Die häufigste Lokalisation findet sich im Bereich der Extremitäten mit ca. 60%, gefolgt von retro- und intraperitonealen Sarkomen einschließlich der GIST (20-35%) und Sarkomen des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region (15-20%). Liposarkome machen 10-15% aller Sarkome aus. Histologisch und molekulargenetisch können unterschiedliche Typen unterschieden werden: - hochdifferenziert, Amplifikation des MDM2 Gens auf 12q14-15 - niedrigdifferenziert, - myxoid/rundzellig, Translokation t(12q13;16p11)(DDIT3/FUS) - pleomorph, komplexer Karyotyp Bei jetzigem Stand des Wissens sind die histologische und die molekulargenetische Klassifikation nicht prädiktiv für eine spezifische, systemische Therapie.	Die Klarstellungen zum Weichteilsarkom bzw. Liposarkom werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
3. Stand des Wissens Liposarkome gehören mit 10-15% aller Weichteilsarkome zu den häufigsten Entitäten. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom ist der Therapieanspruch palliativ. Adriamycin und Ifosfamid stellen wirksame Zytostatika dar. In einer EORTC-Analyse wiesen Liposarkome eine signifikant höhere Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Chemotherapien auf als andere Entitäten. Vor allem die myxoiden Liposarkome scheinen mit einer höheren Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Therapien assoziiert zu sein als gut-differenzierte/entdifferenzierte und andere Liposarkome (48% vs. 11% vs. 18%) [1]. Neben Adriamycin und Ifosfamid ist Trabectedin als Zweit-/Drittlinientherapie zugelassen. In Phase II-Studien mit Trabectedin wurden Remissionsraten von ca. 6-20% und ein Progressionsarrest bei 40% der Patienten beobachtet. Für myxoide Liposarkome wurde mit Trabectedin eine Remissionsrate von 51% in einer retrospektiven Analyse beschrieben [2]. Ebenfalls wirksam beim Liposarkom können Dacarbazin [3, 4] und Gemcitabin [5, 6]. Für DTIC sind nach Versagen von Adriamycin/Ifosfamid Ansprechraten von 8-17% in älteren Studien beschrieben. Publizierte Ergebnisse aktueller randomisierter Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th><th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Demetri, 2016 [7]</td><td>Lipo- oder Leiomyosarkom, nach Anthrazyklin und Ifosfamid</td><td>Dacarbazin</td><td>Trabectedin</td><td>518</td><td>6,9 vs 9,9⁶ n. s.⁸</td><td>1,5 vs 4,2 0,55⁷ p < 0,001</td><td>12,9 vs 12,4 0,87 n. s.</td></tr> </tbody> </table>					Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	Demetri, 2016 [7]	Lipo- oder Leiomyosarkom, nach Anthrazyklin und Ifosfamid	Dacarbazin	Trabectedin	518	6,9 vs 9,9 ⁶ n. s. ⁸	1,5 vs 4,2 0,55 ⁷ p < 0,001	12,9 vs 12,4 0,87 n. s.	Die Klarstellungen zum Liposarkom werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.		
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)																
Demetri, 2016 [7]	Lipo- oder Leiomyosarkom, nach Anthrazyklin und Ifosfamid	Dacarbazin	Trabectedin	518	6,9 vs 9,9 ⁶ n. s. ⁸	1,5 vs 4,2 0,55 ⁷ p < 0,001	12,9 vs 12,4 0,87 n. s.																

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mid							
Schöffski, 2016 [8]	Lipo- oder Leiomyosarkom, nach mind. 2 Vortherapien, u. a. Anthrazyklin	Dacarbazin	Eribulin	452	4 vs 5 n. s.	2,6 vs 2,6 0,88 n. s.	11,5 vs 13,5 0,77 p = 0,0169	
Dossier	Liposarkom	Dacarbazin	Eribulin	143		1,7 vs 2,9 0,52 p = 0,0015	8,4 vs 15,6 0,51 p = 0,0006	
¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;								
Eribulin ist ein Inhibitor der Mikrotubulusbildung. Es gehört zu den Halichondrinen, einer ursprünglich aus Meeresschwämmen isolierten Substanzklasse. Aufgrund der Daten der Zulassungsstudie wurde Eribulin im Januar 2016 von der FDA und im Mai 2016 von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Eribulin 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapien eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n). Das ist sinnvoll und entspricht unseren Empfehlungen.	
	4. 2. Studien Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 452 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Leiomyo- oder Liposarkom. Aus dieser Studie wurde die Gruppe der Patienten mit Liposarkom getrennt analysiert. Die daraus resultierenden Daten sind Grundlage der Zulassung. Switching vom Kontroll- in den Eribulin-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war statistisch signifikant länger in der Gesamtstudie. Bei den Liposarkom-Patienten wurde die Überlebenszeit fast verdoppelt (HR 0,51). Switching war in der Studie nicht vorgesehen. Die wirksamen Folgetherapien sind in den beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt. Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Die Zulassungsstudie war nicht auf den Nachweis eines Unterschieds bei Liposarkom-Patienten angelegt. 4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) ist signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,52) bei den Liposarkom-Patienten, nicht in der Gesamtstudie. 4. 3. 2. 2. Remissionsrate	<u>Mortalität</u> <u>Gesamtüberleben</u> 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die objektive Ansprechrate bei Patienten mit Liposarkom wird im Dossier nicht aufgeführt. 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der EQ-5D-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war zu Beginn der Studie hoch mit einer Rücklaufquote von 95-98% nach dem ersten Zyklus und von 75-79% nach dem zweiten Zyklus. Danach sank die Rücklaufquote unter 50%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Eribulin- gegenüber dem Dacarbazin-Arm erhöht (63 vs 51%). Nach Korrektur für die längere Behandlungsdauer im Eribulin-Arm waren die Raten in den Behandlungsarmen gleich. Auch die Raten von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Studienarmen gleich. Schwere Nebenwirkungen von Eribulin im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten mit Liposarkom auftraten, waren Neutropenie (27%) und Anämie (6%). Eine periphere Neuropathie im CTCAE Grad 3/4 trat bei 3%	<u>Morbidität</u> <u>Progressionsfreies Überleben</u> 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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten auf, febrile Neutropenie bei 1%. Die Raten schwerer Nebenwirkungen liegen bei den Liposarkom-Patienten etwas niedriger als in den Studien zu Eribulin beim metastasierten Mammakarzinom.	<u>Lebensqualität</u> 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Nebenwirkungen</u> 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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	Der Bericht ist kurz. Aus formalen Gründen wird der Dacarbazin-Kontrollarm als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Begründung ist die Gabe von Dacarbazin als Monotherapie. Gefordert wird eine Kombinationstherapie von Dacarbazin/Doxorubicin, entsprechend dem Text der (alten) Zulassung. Dieses Vorgehen entspricht nicht mehr dem internationalen Standard. Studien zu Kombinationstherapien mit Dacarbazin und Doxorubicin wurden in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts auch in	<u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> 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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland mit großem Aufwand durchgeführt. Begrenzend waren vor allem die ausgeprägte Hämatotoxizität und Kardiomyopathien. Trotz supportiver Therapie mit Zytokinen wie G- und GM-CSF konnte auch in komplexen Schemata wie CYVADIC keine Überlegenheit gegenüber Monotherapien gezeigt werden. Die Kombination von Dacarbazin und Doxorubicin seit in der Zweitlinientherapie nicht mehr eingesetzt. Dacarbazin oder Trabectedin sind als zweckmäßige Therapie geeignet. Die Dosierungen von Dacarbazin in der Zulassungsstudie sind für die Monotherapie angemessen.	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.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Patienten-gruppe nur Aussagen von Eribulin gegenüber Dacarbazin abgeleitet werden. Aus diesem Grund wird es für erforderlich angesehen, die Aussa-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gen zum Zusatznutzen in die Patientenpopulationen zu unterteilen: a) Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt b) Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Das metastasierte Liposarkom ist eine seltene Erkrankung. Eribulin führt bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Damit ist Eribulin die erste Substanz überhaupt, die zu einer Überlebenszeitverlängerung bei Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom in einem randomisierten Setting gegenüber einer wirksamen Substanz führt. Die objektive Remissionsrate unter Eribulin ist niedrig. Der Unterschied gegenüber dem Dacarbazin-Vergleichsarm ist vor allem auf eine längere Stabilisierung des Krankheitsbildes zurückzuführen. Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Die Zulassungsstudie war nicht auf den Nachweis eines Unterschieds bei Liposarkom-Patienten angelegt. Auf der anderen Seite besteht bei Patienten mit metastasiertem Liposarkom ein großer ungedeckter Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsformen.	<u>Gesamtbewertung</u> 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,

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten 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.

Literaturverzeichnis

1. van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al.: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17:150-157, 1999. PMID: 10458228
2. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al.: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8:595-602, 2007. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70175-4
3. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT et al.: High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2:307-309, 1991. PMID: 1868027
4. Garcia Del Muro X, Fra J et al.: Randomized phase II study of dacarbazine plus gemcitabine versus DTIC alone in patients with advanced soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. *J Clin Oncol* 27: (suppl; abstr 10529), 2009. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34738
5. Hartmann JT, Oechsle K, Huober J et al.: An open label, non-comparative phase II study of gemcitabine as salvage treatment for patients with pretreated adult type soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 24:249-253, 2006. DOI: 10.1007/s10637-005-3537-1
6. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al.: Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* Jul 1;25(19):2755-63, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4117 Erratum in: *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3790
7. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al.: Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 34:786-793, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734
8. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al.: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 387:1629-1637, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01283-0

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

Feldfunktion geändert

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Eribulin (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Oktober 2016 von 10.00 Uhr bis 10.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Mehlig
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Steinert
Frau Stern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Schneider-Fresenius

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren Eribulin. Wir freuen uns, dass Sie anwesend sind, jedenfalls überwiegend. Wir haben heute ein kleines Problem. Ich habe jetzt zu verschiedenen nachfolgenden Anhörungen vernommen, dass einzelne Personen wegen Nebels – diesmal also nicht wegen TUIfly – nicht fliegen konnten. Aber jetzt können wir wenigstens die erste Anhörung plangemäß durchführen. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2016, die Ihnen bekannt ist. Zu ihr haben zum einen Eisai GmbH als pharmazeutischer Unternehmer und die DGHO Stellung genommen, zudem Lilly Deutschland GmbH, dann medac GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Für unser Protokoll muss ich die Anwesenheit feststellen. Für Eisai müsste Herr Mehlig hier sein – ja, er ist da –, dann Herr Dr. Schwenke – ja –, dann Herr Dr. Steinert – ja – und Frau Stein – sie habe ich auch gesehen. Dann ist für die DGHO Herr Professor Wörmann ebenfalls anwesend. Dann müsste für Lilly Herr Schneider-Fresenius da sein – ja –, weiter Herr Rasch und Herr Werner für den vfa – sie sind beide da. Alle wurden aufgerufen, keiner ist mehr versteckt. Dann haben wir die Anwesenheit für das Protokoll festgestellt. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb nennen Sie bitte jeweils Namen sowie entsendende Institution oder Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer zur Einführung das Wort erteile, nenne ich zwei Fragestellungen, die jedenfalls aus meiner Sicht für die heutige Anhörung von Bedeutung sind, auch mit Blick auf die abgegebenen Stellungnahmen. Wir müssten uns darüber unterhalten, inwieweit die als zVT eingesetzte Dacarbazin-Monotherapie mit 850 mg, 1 000 mg und 1 200 mg in der Kontrollgruppe in der Zulassungsstudie 309 dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Zweitlinientherapie entspricht. Das ist eine der ganz wichtigen Fragen. Zudem würde uns noch interessieren, wie viele Patienten in der Studie ein bestätigtes Liposarkom hatten. Es geht um die Frage, ob die Studie von ihrer Konzeption her für den Nachweis eines Überlebensvorteils bei Liposarkom geeignet war; denn wir sehen ja hier Überlebenszeitverlängerungen, die durchaus relevant sind, und da kommt es dann eben auch ein bisschen auf das Studiendesign an. Das sind aber nur zwei Fragestellungen, über die ich dann gerne mit Ihnen diskutieren würde. Alles andere kann hier natürlich auch angesprochen werden.

Wie üblich würde ich, um keine Zeit zu verschwenden, dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer kurzen Einführung geben. Sie brauchen die Stellungnahme nicht komplett zu replizieren – die haben wir alle gelesen –; aber die Punkte, die aus Ihrer Sicht eben relevant sind, würde ich gerne angesprochen haben. – Ich sehe, Sie nicken, Herr Mehlig. Ich nehme an, Sie beginnen. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Mehlig (Eisai): Vielen Dank. – Guten Morgen noch einmal. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre Einführung und für die Gelegenheit, hier eine Einleitung geben zu dürfen.

Bevor ich das tue, möchte ich kurz meine Kollegin und meine Kollegen vorstellen. Frau Daniela Stern ist Gesundheitsökonomin in unserem deutschen Marktzugangs- und Erstattungsteam. Sie hat die Erstellung des Nutzendossiers für Eribulin im neuen Anwendungsgebiet hauptverantwortlich koordiniert. Herr Dr. Carsten Schwenke ist Ihnen aus einer ganzen Reihe von Anhörungen bekannt, sowohl zu Präparaten von Eisai als auch zu anderen Präparaten anderer Firmen. Er berät uns seit Anbeginn der frühen Nutzenbewertung zu methodischen und biometrischen Fragestellungen und wird sicherlich auch auf Ihre zweite Frage Antworten geben können, Herr Professor Hecken. Dr. Gunnar Steinert ist unser Senior Medical Manager in der Geschäftseinheit Onkologie und Ihnen aus der Anhörung zu Eribulin und Lenvatinib bekannt. Er ist unser Experte für medizinisch-wissenschaftliche Fragestellungen. Mein Name ist Hilmar Mehlig, ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren, heute geht es um das neue Anwendungsgebiet zu Eribulin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthracyclin enthaltenden Therapie, sofern sie geeignet war, erhalten haben.

Weichteilsarkome können in allen Körperregionen auftreten. Sie repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von über 50 verschiedenen histologischen Subtypen. Über alle Subtypen hinweg treten Weichteilsarkome mit einer Häufigkeit von weniger als 1 Prozent aller malignen Tumore beim Erwachsenen auf. Sie sind also glücklicherweise sehr selten. Liposarkome wiederum haben einen Anteil von circa 10 bis 15 Prozent an allen Weichteilsarkomen und entstammen dem Binde- oder Fettgewebe. Aufgrund ihrer Seltenheit stellen Liposarkome eine Orphan Disease dar. In Deutschland leiden nach unseren Berechnungen, die auch vom IQWiG als plausibel betrachtet wurden, zwischen 28 und 153 Erwachsene an einem inoperablen, vorbehandelten und fortgeschrittenen Liposarkom. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose wird für metastasierte Weichteilsarkome auf etwa ein Jahr geschätzt, nach einer ersten Chemotherapie noch auf circa acht Monate. Nach der international als Standard etablierten Erstlinientherapie mit Anthracyclin ist die Zahl der nachfolgenden Behandlungsmöglichkeiten stark begrenzt. Die vorhandene Evidenz ist auch aus Sicht des G-BA im Rahmen der Beratung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sehr limitiert. Es gibt nur sehr wenige publizierte RCTs zu Weichteilsarkomen.

Klinische Experten ermutigten Eisai schon vor etwa zehn Jahren, die Wirksamkeit von Eribulin bei Weichteilsarkomen als eine neue Indikation zu verfolgen. Entsprechend wurden Phase-II-Studien und die im Fokus der Nutzenbewertung stehende confirmatorische Studie 309 durchgeführt. Diese Studie 309 ist eine international in 22 Ländern und in über 100 Studienzentren randomisiert-kontrolliert, open labeled durchgeführte, zweiarmige Phase-III-Studie. Sie lief von 2011 bis 2015, circa vier Jahre lang, und die positiven Ergebnisse führten zur Zulassung unter anderem in Europa und den USA.

Die Wahl eines Komparators für den aktiven Kontrollarm war eine große Herausforderung; denn der Komparator musste international anerkannt, im Anwendungsgebiet zugelassen und breit verfügbar sein. In Abstimmung mit der FDA und der EMA wurde seinerzeit das seit

Jahrzehnten in der Behandlung von Weichteilsarkomen etablierte Dacarbazin als aktive Vergleichstherapie gewählt. Um den behandelnden Ärzten eine flexible Wahl der Dosierung nach eigener Erfahrung und unter Berücksichtigung der Einschätzung der klinischen Situation des individuellen Patienten zu erlauben, wurden drei verschiedene, in Monotherapie übliche Dacarbazin-Dosierungen vorgesehen. Diese Dosierungen von Dacarbazin sind in der Literatur zu früheren Studien verankert und wurden mit den Zulassungsbehörden vor Studienbeginn abgestimmt.

Im Resultat liegen nun für Eribulin klinische Ergebnisse aus einem Direktvergleich gegen eine jahrzehntelang im Anwendungsgebiet Weichteilsarkome zugelassene und eingesetzte Therapieoption, nämlich Dacarbazin, vor. Für einen weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoff, das Trabectedin, wurde nahezu zeitgleich ebenfalls eine Zulassungsstudie begonnen, die ebenfalls als Parallelgruppenvergleich gegen Dacarbazin in Monotherapie durchgeführt wurde. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studie 309 und der Trabectedin-Studie konnte ein adjustierter indirekter Vergleich von Eribulin mit Trabectedin durchgeführt werden, dessen Ergebnisse zugunsten von Eribulin ausfallen und ebenfalls im Nutzendossier dargestellt wurden.

Auch wenn das Nutzendossier die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und die Ableitung des Zusatznutzens sowohl gegenüber Dacarbazin als auch gegenüber Trabectedin selbstverständlich in großer Detailtiefe beinhaltet, lassen sich die wesentlichen Ergebnisse sehr kurz zusammenfassen: Eribulin ist das erste für das Liposarkom zugelassene Präparat, für das im direkten Vergleich mit einer im Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassenen und fest etablierten Therapie, nämlich Dacarbazin, ein klinisch hoch relevanter, absoluter Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten zugunsten von Eribulin nachgewiesen wurde. Das Hazard Ratio betrug 0,51. Auch im adjustierten indirekten Vergleich von Eribulin zu Trabectedin ergab sich ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Eribulin. Hier betrug das Hazard Ratio 0,49.

Des Weiteren zeigte sich für das progressionsfreie Überleben im direkten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin. Das in der Studie 309 erfasste Toxizitätsprofil entsprach den bisherigen Erfahrungen mit Eribulin seit Mai 2011 und wird insgesamt als vorhersehbar und beherrschbar erachtet. Unerwartete neue Sicherheitsaspekte ergaben sich aus der Studie 309 nicht. Neben der statistisch signifikant und klinisch relevant besseren Wirksamkeit, bezogen auf das Gesamtüberleben als primären Endpunkt, zeigten sich signifikante Vorteile in Einzel-Items der Morbidität und Lebensqualität im direkten Vergleich mit Dacarbazin, die den Zusatznutzen von Eribulin weiter untermauern.

Im Gegensatz zur Sichtweise des IQWiG haben wir in unserer Ihnen vorliegenden Stellungnahme ausführlich begründet, warum Dacarbazin in Monotherapie und in den in der Studie 309 gewählten Dosierungen eine adäquate und relevante zVT für die Nutzenbewertung von Eribulin ist. Ganz kurz: Ohne jeden Zweifel ist Dacarbazin grundsätzlich für das Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Liposarkoms zugelassen, und ebenso zweifellos gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Dacarbazin und natürlich Trabectedin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Die Verabreichung von Dacarbazin in Monotherapie ist üblich, wie beispielsweise die Auswertung der Folgetherapien in unserer Studie 309 sehr klar ergeben hat. Diese Auswertung lag auch unserer Stellungnahme bei. Trotz der jedem indirekten Vergleich inhärenten Unsicherheit sehen wir aufgrund der Ähnlichkeit der Zulassungsstudien zu Eribulin und Trabectedin den vorgenommenen adjustierten indirekten Vergleich, den wir

durchgeführt und vorgelegt haben, als valide an. Auch dies ist im Nutzendossier, der Stellungnahme und der Anlage 2 dazu detailliert dargelegt.

Ich darf abschließend zusammenfassen: In Deutschland leiden glücklicherweise vergleichsweise wenige Erwachsene an einem inoperablen, vorbehandelten und fortgeschrittenen Liposarkom. Die mediane Überlebenszeit beträgt für diese Patienten etwa acht Monate. Es besteht ein dringender Bedarf an neuen, zugelassenen, wirksamen und verträglichen Therapieoptionen. Dieser Bedarf kann durch Eribulin erfüllt werden, wie in unserer Zulassungsstudie eindrucksvoll bestätigt wurde. Die Kriterien, die zur Bestimmung einer zVT gemäß Verfahrensordnung herangezogen werden müssen, werden sowohl von Dacarbazin als auch von Trabectedin erfüllt. Die Dosierungen von monotherapeutisch eingesetztem Dacarbazin in den relevanten Zulassungsstudien sind in der Literatur zu früheren Studien verankert. Zudem wurden sie mit den Behörden vor Studienbeginn abgestimmt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studie 309 und der Trabectedin-Studie ist der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Eribulin mit Trabectedin aus unserer Sicht valide. Die Ergebnisse fielen wie im direkten Vergleich zugunsten von Eribulin aus. Diese Einschätzung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dieser ist erheblich, wie sich im absoluten Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten zugunsten von Eribulin und einem Hazard Ratio von 0,5 ausdrückt. – Nochmals vielen Dank für die Möglichkeit dieser Einleitung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Erste Frage von mir an Herrn Professor Wörmann: Die DGHO hat sich in ihrer Stellungnahme mit der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie ja auch sehr intensiv auseinandergesetzt, und Sie haben vorgetragen, dass aufgrund des Einsatzes von Anthracyclinen in der Erstlinientherapie die jetzt von uns ins Auge gefasste Kombination in der Second Line faktisch keine Rolle mehr spielt, sondern dass die hier in der Studie 309 eingesetzte Dacarbazin-Monotherapie deshalb als ZVT geeignet sei; auch die Dosierungen seien okay. Könnten Sie dazu einfach noch einmal ein paar Takte aus dem klinischen Alltag sagen? Ich frage danach, weil das für mich im Augenblick die entscheidende Fragestellung hinsichtlich der Betrachtung der 309er-Studie ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Deutschland ist seit den 90er-Jahren bei den Sarkomen ziemlich aktiv gewesen. Der Schwerpunkt der Therapiestudien bestand darin, möglichst viele Kombinationen mit Chemotherapie zu evaluieren, normalerweise drei bis fünf Chemotherapien, um zu schauen, ob wir damit bessere Überlebenszeiten hinbekommen. Das hat nicht geklappt. Die entscheidende Studie war eine E.O.R.T.C-Studie, die Anthracycline gegen eine Multitherapiekombination geprüft hat. Dabei kam heraus, dass die Monotherapie Anthracycline auf keinen Fall schlechter ist als die Multitherapie, leider. Das war ein frustrierendes Ergebnis; es ist ungefähr 2007 publiziert worden.

Dies hat dann dazu geführt, dass Anthracycline der Standard wurden. Das beeinflusst Sie jetzt hier mit der Zweitlinientherapie, weil nach Fachinformation Dacarbazin mit Anthracyclinen kombiniert werden müsste. Das kann man aber nicht mehr tun. Wenn wir in Erstlinientherapie Anthracycline einsetzen, die Patienten die Nebenwirkungen haben und der Tumor anschließend trotzdem rezidiert, dann können wir in der Zweitlinie jetzt nicht mehr Dacarbazin mit Anthracyclinen kombinieren. Dies ist der Grund, warum sich auch in der

Zweitlinientherapie die Monotherapien durchgesetzt haben; das wäre zum Beispiel Dacarbazin-Monotherapie.

Die erste Antwort – das haben wir in der Stellungnahme ausführlicher gesagt – ist also: Wir machen die Kombination nicht mehr. Wir haben bei allen herumgefragt und auch die großen Zentren dazu befragt. Wir führen die Kombination Dacarbazin und Anthracyclin entgegen der Fachinformation so nicht mehr durch. Deswegen ist es meines Erachtens korrekt, Dacarbazin so einzusetzen.

Die zweite Frage lautet: Ist es dann richtig, dass wir die Monotherapie an einem Tag durchführen, oder sollten wir es auf fünf Tage splitten? Auch da hat sich das Vorgehen geändert. Früher haben wir fünf Tage empfohlen. Wir haben in unserer alten Stellungnahme oder unserer alten Leitlinie sogar noch drei Tage empfohlen. Inzwischen machen das alle nur noch an einem Tag. Wir haben ja auch beim Melanom das Dacarbazin schon öfter diskutiert. Wir wissen, dass bei einer Dosierung zwischen 800 mg und 1 200 mg die Effektivität mindestens so gut ist wie drei oder fünf Tage, und die Patienten müssen nicht, weil es alles intravenös ist, jeden Tag zum Arzt, sondern kommen nur einmal. Das ist natürlich angenehmer, als fünf Tage hintereinander zu kommen.

Wir müssen auch Folgendes sagen: Es gibt keine randomisierte Studie, die zeigt, dass die einmalige Gabe der drei- oder der fünfmaligen Gabe über- oder unterlegen ist. Die Remissionsraten sind so, wie wir es aus historischen und Kohortenvergleichen kennen; das hat sich aber auch so durchgesetzt. Das heißt, der Standard, den wir jetzt realisieren, ist in der Zweitlinientherapie Dacarbazin-Monotherapie. Das ist jetzt ein Problem für das IQWiG; das muss ich so anerkennen: Das ist so; die Fachinfo besagt nicht das, was wir durchführen. Trotzdem halten wir das für eine angemessene Vergleichstherapie, und so haben wir es dann auch formuliert. Deswegen glauben wir, dass das für die Studie in diesem Bereich die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler und dann Herr Hastedt.

Frau Dr. Wieseler: Ja, ich habe zwei Fragen, zunächst an den Hersteller. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, die Ihnen vom G-BA genannt worden ist, spricht ja explizit von einer Beachtung des Zulassungsstatus. Deshalb hat mich gewundert, dass Sie den Fakt in Ihrem Dossier überhaupt nicht adressiert haben, dass diese Monotherapie so erst einmal nicht zugelassen ist. Die Fachinformation spricht ja ganz eindeutig von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie; das hat Herr Wörmann auch ausgeführt. Ich merke dies an, weil die Frage, die sich dann für uns stellt, ja immer lautet: Ist gegebenenfalls eine Anwendbarkeit dieser Daten in der Monotherapie gegeben? Dazu haben Sie sich in Ihrem Dossier überhaupt nicht geäußert; das haben wir darin vermisst. Auch mit Ihrer jetzigen Stellungnahme legen Sie keinerlei Daten dazu vor, die uns abzuschätzen erlaubten, wie sich diese Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie verhält.

Ich habe eine zweite Frage: Sie haben die Abstimmung des Studiendesigns mit der EMA angesprochen und haben darauf abgezielt, die EMA habe diese Studie mit Dacarbazin so befürwortet. Wenn ich in das Beratungsprotokoll schaue, dann stellt sich das für mich anders dar. Aus meiner Sicht hat die EMA, im Grunde genommen genauso wie der G-BA, eine Arzneimitteltherapie nach Wahl des Arztes empfohlen, eben deshalb, um für die europäischen Zentren zu erlauben, dass Trabectedin eingesetzt werden kann – das wäre in dieser internationalen Studie ja dann möglich gewesen; Trabectedin war zu diesem Zeitpunkt

in Europa schon zugelassen –, und Sie hätten damit – die EMA bezeichnet das als eine bessere Abbildung der klinischen Realität in Europa – diese insbesondere für Europa wichtigen Daten sammeln können. Eine zweite Frage in Ergänzung zu der Frage danach, was wir eigentlich über die Monotherapie im Vergleich zur Kombitherapie wissen, lautet also: Ist denn in einer Situation, in der wir auch Trabectedin und Ifosfamid zusätzlich als Therapieoptionen haben, Dacarbazin-Monotherapie überhaupt eine gute und geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Mehlig, bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Ich würde gern versuchen, die Fragen zu beantworten, Frau Dr. Wieseler. Wir haben eben gerade gehört, dass die Kombinationstherapie von Dacarbazin mit Anthracyclin nicht mehr gemacht wird. Das Schema, das sich in der Fachinformation wiederfindet, geht auf eine Studie von Borden und Mitarbeitern aus dem Jahr 1987 zurück. Wie Herr Professor Wörmann eben referiert hat, wurde eine ganze Zeit lang mit Kombinationen gearbeitet, ohne dass dies einen nachvollziehbar besseren Nutzen für Patienten gezeigt hätte. Für uns war also die Kombinationstherapie bei der Planung der Studie auch auf Anraten der ja nicht so zahlreichen internationalen Sarkomexperten immer eine Monotherapie gewesen.

Auch wenn Sie sagen, dass sich aus dem Beratungsprotokoll für Sie nicht ergibt, dass Dacarbazin eine akzeptable Vergleichstherapie war, ist es aus meiner Sicht durchaus so, dass dies dem Protokoll entnommen werden kann. Sie haben recht, dass auch Trabectedin angeführt wurde. Ich habe in meiner Eingangsstellungnahme versucht, darauf hinzuweisen, dass die Studie 309 als Phase-III-Studie in einer Orphan Disease ausschließlich international durchgeführt werden konnte und dass dazu ein breit verfügbares, überall zugelassenes und langjährig etabliertes Arzneimittel gesucht wurde. Diese Voraussetzung hat international eben nur Dacarbazin erfüllt, Trabectedin hingegen nicht, das ausschließlich in Europa und, wie Sie sicherlich auch recherchiert haben, mit einer durchaus nicht ganz einfachen Studie zur Zulassung geführt wurde. In der Summe war Dacarbazin das Präparat, das sich für eine weltweit durchzuführende Studie als aktiver Komparator in dieser therapeutischen Situation anbot.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das? – Nachfrage Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht eine Nachfrage an Herrn Wörmann, einfach zur Einschätzung der verschiedenen Therapieoptionen in diesem Bereich: Außer Dacarbazin-Monotherapie liegen ja zumindest die weiteren Therapieoptionen Trabectedin und Ifosfamid vor. Gibt es irgendwelche Daten, die diese verschiedenen Therapieoptionen untereinander einschätzbar machen? Wenn ich in die ESMO-Guidance hineinschaue, dann werden diese anderen Präparate, Ifosfamid und Trabectedin, aus meiner Sicht etwas vorrangiger empfohlen als eine Dacarbazin-Monotherapie. Gibt es dazu irgendwelche Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur zur Formulierung: Es ist nicht Guidance, sondern Guideline. Entschuldigung, darauf legen sie Wert.

Also, Sie sagen, wir haben genau drei Möglichkeiten. Wir haben Trabectedin, Ifosfamid oder Dacarbazin. Es geht zum einen, um es komplizierter zu machen, inzwischen ein bisschen

nach Histologie. Es gibt eine retrospektive Analyse, die besagt, dass eine Unterform des Liposarkoms, das myxoide Liposarkom, in einer retrospektiven Analyse unter Trabectedin eine Ansprechrate von 51 Prozent hat. Deswegen neigen nicht wenige dazu, beim myxoiden Liposarkom Trabectedin an dieser Stelle einzusetzen. Dies ist eine retrospektive Studie, bisher nicht prospektiv evaluiert.

Bei Ifosfamid und Dacarbazin geht es mit der Abwägung im Wesentlichen nach den Nebenwirkungen. Ifosfamid ist vor allem durch die Nierenfunktion begrenzt. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind für Ifosfamid nicht geeignet: Da gibt es eine ganz unfreundliche cerebrale Nebenwirkung; die Patienten fallen kurzfristig in ein Koma hinein. Das darf einem nicht passieren. Das heißt, wir richten uns hier in dieser Entscheidung wesentlich mehr nach Nebenwirkung als nach Wirkung. Wir haben keine Statistik, wer was macht. Wir wissen von den Kollegen, dass alle drei Substanzen eingesetzt werden. Mit Ausnahme dieses kleinen Hinweises aus der retrospektiven Studie für Trabectedin/myxoides Liposarkom sehen wir keinen klaren Hinweis. Wie Sie am Anfang suggerierten, wäre patientenindividuelles Vorgehen meines Erachtens sehr angemessen, wenn es so ist; aber da ist Dacarbazin eine der drei Möglichkeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Es hat sich schon erledigt, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Frau Wieseler hat die Fragen, die ich jetzt stellen wollte, eigentlich größtenteils bereits adressiert, nämlich nach dem Stellenwert der beiden anderen Therapieoptionen. Eine Nachfrage noch: Sie haben ja eben ausgeführt, Professor Wörmann, dass die Entscheidung zwischen Ifosfamid und Dacarbazin hauptsächlich anhand des Nebenwirkungsspektrums falle, und dies, so nehme ich einmal an, vor dem Hintergrund einer nicht direkt aufgrund einer Studie verglichenen, aber in der klinischen Realität in etwa vergleichbaren Wirkung. – Okay, Sie nicken. – Meine Frage ist: Sie haben gesagt, Ifosfamid sei bei eingeschränkter Nierenfunktion problematisch. Gibt es eine bestimmte Gruppe, für die Dacarbazin problematisch wäre und bei der nur die anderen infrage kämen? Gibt es also eine Gruppe, die sozusagen hier aufgrund der Studienkonzeption, wonach lediglich Dacarbazin als zVT-Monotherapie möglich war, herausfallen würde, die in der klinischen Realität aber behandelt wird und auch vom Anwendungsgebiet umschlossen wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt keine Festlegungen, weil dafür die Kriterien nicht scharf genug sind und wir das alles nicht prospektiv evaluiert haben. Klinisch wird es so sein, dass Anthracycline als Erstlinientherapie – egal, ob man es mit irgendetwas kombiniert hat – als Hauptnebenwirkung die Unterdrückung der Hämatopoese haben, also Leukozytopenie, Thrombozytopenie, und das ist ein und dieselbe Schwachstelle wie bei Dacarbazin. Wer also damit schon in die Therapie hineinkommt oder da offensichtlich eine Schwachstelle hat, würde vernünftigerweise kein Dacarbazin bekommen, wenn das so ist, wobei wir kritisch sagen müssen, dass dies auch eine Nebenwirkung von Trabectedin ist. Also: Nein, es gibt keine ganz scharfe Abgrenzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet, Frau Müller? – Herr Dr. Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Mich würde einmal interessieren, wie die Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung ist. Die Indikation und die Zulassung gelten ja dann, wenn das Sarkom nicht resezierbar ist und wenn wegen Progression oder Metastasierung Anthracyclin schon gegeben wurde. Dann beginnen ja üblicherweise die acht Monate und jetzt weitere 7,2 Monate, wie ich das verstanden habe. Wie lange Zeit ist von der Diagnosestellung bis zu dem Beginn dieser acht Monate plus 7,2 Monate im Durchschnitt in etwa da?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bis aufs Komma kann ich es nicht sagen. Zudem ist die Besonderheit beim Liposarkom, dass es ein relativ langer Verlauf und ein extrem individueller Verlauf ist. Wir haben eine kleine Gruppe von Patienten mit sehr aggressiven Krankheiten; da kann der Patient schon nach einem halben Jahr mit Metastasen auftauchen, und wir haben leider – nach wie vor, auch heutzutage noch – eine Gruppe von Patienten, die metastasiert kommen. Das Problem ist, dass diese Patienten, regelhaft für Sarkome, kein schmerzhaftes Krankheitsleiden haben. Es wird größer und größer, irgendwann wird die Malignität festgestellt, und dann kommt bereits primär eine Gruppe mit Metastasierung zu uns. Es gibt aber auch Patienten, die über Jahre nach einer Primäroperation, vielleicht sogar einer adjuvanten Therapie, Ruhe haben, und dann kommt langsam zum Beispiel eine pulmonale Metastasierung. Das ist ein extrem breites Fenster.

Wir würden uns hier jetzt allerdings auch nicht anders verhalten, als wir das sonst hier immer postulieren. Hierunter leider auch 30-, 40-jährige Patienten, die sicherlich einen anderen Anspruch haben. Dennoch haben Sie auch Patienten, die sehr fit sind, die von der Erkrankung nicht sehr beeinträchtigt sind, aber trotzdem multiple Metastasen haben, natürlich eine Therapie haben wollen und auf die Überlebenszeitverlängerung hoffen, die aber trotzdem schon im Alter von 70 oder darüber hinaus sind, was bei einer Monotherapie zumutbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine. Dann können wir das abhaken. – Jetzt haben Sie gar nichts gesagt, Herr Schwenke. – Sie haben sich jetzt gemeldet. War die Studie geeignet, um Überlebensvorteil nachzuweisen?

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Vielleicht sage ich einfach noch ein paar Worte dazu. Sie hatten mit der Bestätigung der Histologie für die Liposarkome noch einen Punkt angesprochen. Dazu nur kurz zur Erklärung: Es gibt zwei verschiedene Zeitpunkte, zu denen die Histologie festgestellt wird, so zum einen auf Basis der Histologie, die eben zu Diagnosebeginn durchgeführt wurde – das ist auch die Basis für die Einteilung der Patienten und für die Randomisierung, weil ja die Studie für die Histologie randomisiert wurde oder stratifiziert wurde –; zum anderen gibt es noch eine Referenzhistologie danach zu Studienbeginn, wobei eben noch einmal eine Biopsie vorgenommen wird, noch einmal bestätigt wird. In die Analyse, in den direkten Vergleich gegenüber Dacarbazin sind diejenigen Patienten eingegangen, die doppelbestätigt sind. Das heißt, sie haben bei der Diagnosestellung Liposarkom als Histologie gehabt und sind dann auch in der Referenz als

Liposarkompatienten identifiziert worden, sodass die Analysen, die für die 309 vorliegen, wirklich Liposarkompatienten betreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch eine Frage zu dem indirekten Vergleich. Es ist ja bedauerlich, dass er im Grunde genommen nicht informiert durchgeführt werden kann, weil wir zu der Trabectedin-Studie nicht das Stratum mit den Liposarkompatienten haben. Sind Sie denn auf den Hersteller zugegangen und haben um die Daten gebeten? Grundsätzlich ist die Analyse ja ohne Weiteres machbar: Sie nehmen den Datensatz und holen sich dieses Stratum da heraus. Haben Sie versucht, die Daten von dem Hersteller zu bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Mehlig bitte.

Herr Mehlig (Eisai): Sie haben ja im Nutzendossier gesehen, dass wir für den Endpunkt Gesamtüberleben und für PFS tatsächlich innerhalb der Subgruppe der Liposarkompatienten in der Trabectedin-Studie die Daten hatten, anders als für die Verträglichkeit, die nur für die Gesamtpopulation der Leiomyo- und Liposarkompatienten vorlag. Diese Daten wurden bei einer Kongresspräsentation von Herrn Professor Patel vorgestellt. Ihn haben wir gebeten, diese Kongresspräsentation für den indirekten Vergleich zur Verfügung zu stellen; das hat er auch gemacht. Aber die Verträglichkeitsdaten waren nicht nach Subgruppen getrennt vorgestellt worden.

Frau Dr. Wieseler: Das ist richtig. Im Grunde genommen sind es dann publizierte Daten, auf die Sie da zurückgegriffen haben. Meine Frage war aber, ob Sie an den Hersteller von Trabectedin herangegangen sind und für diese Studie den Originaldatensatz angefragt haben, damit Sie das Stratum herausziehen konnten. Unser Problem ist ja, dass wir die Ähnlichkeit der Studie nicht beurteilen können – da möchte ich Ihnen widersprechen –; wir haben nämlich die Beschreibung der Population in diesem Stratum nicht. Insofern ist eine Beurteilung der Ähnlichkeit nicht möglich. Darüber hinaus haben wir auch die Daten zu den unerwünschten Ereignissen nicht. All das wäre gar kein Problem, wenn Sie den Datensatz hätten und dieses Stratum auswerten. Ich denke, im Interesse der Patienten sollten die Hersteller da zu einer Kooperation kommen. Meine Frage ist einfach: Haben Sie das versucht? Haben Sie beim Hersteller angefragt?

Herr Mehlig (Eisai): Klare Frage, klare Antwort: Nein, das haben wir nicht. – Würden Sie, Herr Dr. Schwenke, noch etwas zur Vergleichbarkeit der Studien sagen wollen? – Ist das in Ordnung?

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Zur Vergleichbarkeit: Was wir haben, sind Demografie-Baseline-Charakteristika und die PFS-Daten, OS-Daten für die Dacarbazin-Arme. Verglichen haben wir die Gesamtpopulationen. Wir sehen in beiden Studien etwa 30 Prozent der Patienten mit Liposarkom und haben dann unter Berücksichtigung der entsprechenden Unschärfe die zwei Studien miteinander verglichen, wissend, dass 70 Prozent Leiomyosarkompatienten sind und ungefähr 30 Prozent Liposarkompatienten. Wir sind von der Annahme ausgegangen, dass die Baseline-Charakteristika dann zwischen den Lipo- und Leiomyosarkompatienten in beiden Studien ähnlich verteilt sind, man also davon ausgehen kann, dass die Leiomyosarkompatienten und auch die Liposarkompatienten vergleichbar sind. Natürlich ist das eine gewisse Annahme und bringt noch mehr Unschärfe und Un-

sicherheit hinein. Wir gehen aber davon aus, dass insgesamt die Studien trotzdem sehr vergleichbar sind, weil die Populationen für die Gesamtpopulationen eben wirklich sehr vergleichbar sind.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Schwenke, jetzt haben Sie dieses wichtige Wort „Annahme“ verwendet. Insbesondere dann, wenn der Teil des Liposarkomstratums nur sehr klein ist, kann das natürlich in den dortigen konkreten Daten auch ganz anders aussehen; deshalb kam meine Frage. Also, wie gesagt, dieses Problem ließe sich grundsätzlich lösen, auch nicht nur in diesem Fall, sondern auch in anderen Bewertungen, bei denen wir immer wieder auf dieses Problem stoßen. Vielleicht wäre es auch ein Arbeitsfeld für den vfa, da einen Weg zu finden, im Interesse der Patienten diese Kooperation herzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Ich kontrolliere dann nachher, ob der vfa das in sein Hausaufgabenheft geschrieben hat. In der Tat, das ist meines Erachtens durchaus wichtig. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte doch noch einmal eine Frage zu den Daten stellen, zur Studie 309, also zur direkten Vergleichsstudie, zu den schweren unerwünschten Ereignissen. Können Sie vielleicht kurz noch ein, zwei Worte dazu sagen, was sich da zeigte, angesichts dessen, dass sie für die Behandlungsdauer adjustiert wurde, die ja unter Eribulin deutlich länger war als unter Dacarbazin? Das war ja der Nachteil – das wurde bisher nicht erwähnt –, der sich primär zeigte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Steinert, bitte.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Sie haben vollkommen recht, dass es ja oft auf den ersten Blick eine Grundverzerrung darstellt, wenn wir eben unterschiedliche Behandlungszeiträume haben. Vor allem für eine auch schon aus den Mammakarzinom-Studien bekannte Nebenwirkung, die hämatologische Nebenwirkung der Neutropenie, war dies adjustiert. Bezogen auf die Behandlungsdauer, waren die Episoden bei Dacarbazin höher als bei Eribulin, also 0,5 versus 0,3. Insgesamt war es so, dass man eben eine ausbalancierte Inzidenz in den Nebenwirkungen hatte, die bei dem einen oder anderen leicht höher und dann bei den anderen etwas gesenkt war. Bei Eribulin war das Nebenwirkungsprofil konsistent mit den bisherigen Erfahrungen, was natürlich auch im EPAR bestätigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch einmal kurz vielleicht ein Wort dazu: Zeigt sich insgesamt für die schweren unerwünschten Ereignisse nach Adjustierung noch ein Nachteil? Das haben Sie jetzt so direkt nicht dargelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Wir haben Folgendes gesehen: Die Behandlungszeiten sind ja ungefähr 50 Tage für Dacarbazin und ungefähr 100 Tage für Eribulin, das heißt, es ist ungefähr eine Verdopplung. Wenn man sich dann die Zeit bis zum ersten Event anschaut, dann sieht man für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin in der Tat keine Nachteile mehr. Man sieht bei der Thrombozytopenie gewisse Vorteile, die wir aber auch sehr vorsichtig interpretieren möchten, aber insgesamt keine Nachteile.

Frau Dr. Müller: Danke schön. Das war eigentlich die entscheidende Antwort, auch noch einmal die Behandlungszeiten, damit das klar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir hätten auch noch eine Frage zur Studie 309, und zwar auch zu den Daten der Lebensqualität. Da sieht man ab dem dritten Zyklus ja doch eine dramatische Verminderung der Rücklaufquote. Können Sie dazu noch kurz etwas sagen, ebenso zu den Ergebnissen aus dem Dossier, weil wir sie nicht vorliegen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Jetzt komme ich doch noch zum Reden; gut. – Bei der Lebensqualität ist es so: Wir haben den EORTC QLQ-C30 als Fragebogen, der die Morbidität und die Lebensqualität abdeckt, zudem den EQ-5D. Wir haben uns beim QLQ-C30 die übliche MID von zehn Punkten für die Änderung zu Baseline angeschaut. Da sehen wir in der Insomnie einen Vorteil, wir sehen in der physischen Funktionsklasse einen Vorteil und in der sozialen Funktion einen Vorteil. Insgesamt sehen wir keine Nachteile. Wir haben uns die Zeit bis zur Verschlechterung angeschaut, und hier sehen wir eben deutliche Vorteile in den genannten Domänen.

Zusätzlich haben wir uns beim EQ-5D, bei dem es eine solche MID nicht gibt, die mittleren Änderungen zu Baseline angeschaut. Da haben wir uns auf der einen Seite alle Daten bis zum Zyklus 9 und auf der anderen Seite noch einmal bis Zyklus 10 oder alle Daten angeschaut, um einfach auch ein gewisses Gefühl dafür zu bekommen, wie sich denn die Lebensqualität ändert, wenn man verschiedene Zeitschnitte nimmt. In der Tat – Sie sagten es auch schon richtig –, ab dem Zyklus 3 fallen die Rücklaufquoten deutlich ab. Das liegt unter anderem daran, dass, wie in den meisten Onkologiestudien üblich, nach Progression die Lebensqualität nicht weiter erhoben wird, weil dann Nachfolgetherapien kommen und deren Lebensqualität ja nicht erhoben wird. Dies soll heißen: Nach Progression wird die Sammlung der Lebensqualitätsdaten gestoppt, und deswegen hat man dann nach Zyklus 3 bzw. Zyklus 4 relativ wenige Patienten im Vergleich zu den Patienten, die noch leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen – Herr Steinert.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Noch als Nachtrag sei angemerkt, dass innerhalb der Studie 309 im Median etwa drei Zyklen behandelt wurde, dass dies also mit der Therapie korrespondierte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht kurz die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. – Wer macht das? Herr Mehlig? – Bitte schön.

Herr Mehlig (Eisai): Zunächst einmal bedanke ich mich für die sehr sachliche Diskussion. Sie war kürzer, als wir erwartet haben. Ich hoffe, dass trotzdem alle wesentlichen Aspekte, die Sie auch einleitend genannt haben, in solcher Gründlichkeit besprochen wurden, wie Sie sich das vorgestellt haben. Ich hoffe, wir konnten nachvollziehbar erklären, warum wir den Zusatznutzen von Eribulin als belegt betrachten und ihn aufgrund des doch beeindruckenden Überlebensvorteils, der gegenüber Dacarbazin und auch gegenüber Trabectedin gezeigt wurde, als durchaus erheblich ansehen. Mehr würde ich gar nicht sagen wollen. Ich bedanke

mich erneut für die Diskussion und gebe das Wort gerne an Sie zurück, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Dreiviertelstunde, für diese Diskussion. Wie gesagt, wir brauchen uns da über technische Details meines Erachtens gar nicht zu unterhalten. Vielmehr ist der entscheidende Punkt: Muss man sich die Studie 309 angucken, oder muss man sie sich nicht angucken? Die damit in Zusammenhang stehenden Fragestellungen sind ja, glaube ich, mit der gebotenen Gründlichkeit erörtert worden.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 10.45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Eribulin

zur Behandlung des nicht-resektablen Liposarkoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	– Hyperthermie: Richtlinien zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Stand: 19. Februar 2015), Anlage II: Methoden, die <u>nicht</u> als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen: Hyperthermie (u. a. Ganzkörperhyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächenhyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie) – Etoposid: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) - (Stand: 5. Mai 2015); Wirkstoffe, die im Off-Label-Use <u>nicht</u> verordnungsfähig sind: Etoposid bei (Weichteil-)Sarkomen des Erwachsenen in Kombination mit Carboplatin
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Eribulin L01XX41 Halaven®	Eribulin 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.
Chemotherapien	
Dacarbazin L01AX04 Dacarbazin Lipomed	Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind: • fortgeschrittene Weichteilsarkome im Erwachsenenalter (ausgenommen Mesotheliome und Kaposi-Sarkome) [...]
Doxorubicin L01D B01 Doxorubicin Bendalis	• fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
Epirubicin L01DB03 Epirubicin onkovis	Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt: – fortgeschrittenes Weichteilsarkom [...]
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom): Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie.
Trabectedin L01CX01 Yondelis®	Yondelis ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom.
Immunstimulanzien	
Tasonermin (Tumor-Nekrose-Faktor α -1a) L03AX11 Beromun®	Beromun wird bei nichtresezierbaren Weichteilsarkomen der Extremitäten in Kombination mit Melphalan über eine isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP – isolated limb perfusion) bei Erwachsenen unter milder Hyperthermie verabreicht – zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors, um eine Amputation zu vermeiden bzw. zu verzögern, – oder zur palliativen Behandlung.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-116 Eribulin

Datum: 07.10.2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews.....	5
Leitlinien	10
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	17
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	18
Literatur:	19
Anhang:	20

Indikation für die Recherche:

Zur Behandlung von Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Weichteilsarkom, Leiomyosarkom und Liposarkom “ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.09.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of

Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, NCCN, ESMO, NCI.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 504 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 100 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
LMS	Leiomyosarcoma
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEBC	Program in Evidence-Based Care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

Cochrane Reviews

Mulder RL et al., 2012 [3]. Cyclophosphamide versus ifosfamide for paediatric and young adult bone and soft tissue sarcoma patients	Fragestellung To compare the possible effectiveness of cyclophosphamide with that of ifosfamide for paediatric and young adult patients with sarcoma.
	Methodik Population: Paediatric and young adult patients (< 30 years of age at diagnosis) with soft tissue sarcoma, osteosarcoma or Ewing's sarcoma of all stages who received either ifosfamide or cyclophosphamide. Intervention: Patients should have received either cyclophosphamide or ifosfamide as part of their treatment. However, differences in the dosage and duration of administration of cyclophosphamide and ifosfamide were allowed. Chemotherapy, other than either cyclophosphamide or ifosfamide, should have been the same in both treatment groups. Endpunkt Primary outcomes: 1. Response rate (defined as the number of patients with a complete or partial remission). 2. Event-free survival (defined as the time to recurrence or progression of disease). 3. Overall patient survival (defined as the time to death from any cause) secondary outcomes: 1. Toxicities including late effects of treatment, in particular gonadotoxicity, nephrotoxicity, urotoxicity, neurotoxicity and cardiotoxicity. 2. Quality of life. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE/PubMed (from 1966 to March 2012) and EMBASE/Ovid (from 1980 to March 2012). Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 0 (n=0)
	Ergebnisdarstellung <i>Keine Studien auffindbar</i>
	Anmerkungen/Fazit der Autoren No RCTs or CCTs comparing the effectiveness of cyclophosphamide and ifosfamide in the treatment of bone and soft tissue sarcoma in children and young adults were identified. Based on the currently available evidence we are not able to give recommendations for clinical practice. More high quality research is needed.

Systematische Reviews

Sharma S et al., 2013 [6]. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review	Fragestellung Current guidelines recommend anthracycline-based chemotherapy primarily with doxorubicin either as monotherapy or in combination with ifosfamide as the first-line treatment for most advanced STS subtypes. Therapeutic options after failure of doxorubicin and/or ifosfamide are limited. This study aimed to comprehensively review available data on the activity and safety of interventions in second- or later-line treatment of advanced STS.
	Methodik Population: patients had received prior anthracycline and/or ifosfamide therapy since these are generally considered to be the standard of care for the first-line treatment of advanced STS Intervention: carboplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, etoposide, gemcitabine, ifosfamide, liposomal doxorubicin, paclitaxel, pazopanib, trabectedin, vincristine, cisplatin, vinblastine, methotrexate, tamoxifen, sunitinib, sorafenib, deforolimus, temsirolimus, everolimus, gefitinib, erlotinib, cetuximab, or brostallicin alone or in combination. Komparator: placebo, best supportive care, or any of the included interventions Endpunkte: • overall survival (OS), • progression-free survival (PFS), • overall response rate (ORR), • complete response (CR), • partial response (PR), • stable disease (SD), • progressive disease (PD), • time to progression (TTP), • duration of response (DOR), • time to response (TTR), • EORTC Quality of Life-Questionnaire C30 score, • EQ-5D score, • adverse events, and • withdrawals Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Embase®, MEDLINE®, MEDLINE® In-Process, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Cochrane Database of Systematic Reviews) were searched from 1980 to 01 March 2012, additional search for conference abstracts and ongoing trials

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 94 non-randomized studies Qualitätsbewertung der Studien: Quality assessment of RCTs was performed using a comprehensive critical appraisal tool based on the National Institute for Health and Clinical Excellence's and Cochrane's critical appraisal tool Ergebnissynthese: There was considerable heterogeneity across studies in terms of interventions, comparisons, patient population, and study designs. Therefore meta analysis, indirect, and mixed treatment comparison of the included interventions were not appropriate. Qualitative summary of the results.
	Ergebnisdarstellung • All included RCTs were Phase II trials, except for the PALETTE study, which was the only Phase III RCT (siehe Anhang I) • leiomyosarcoma was the most commonly enrolled subtype of STS followed by liposarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma. • None of the RCTs included in the review were identified as being at a high risk of bias. <u>Phase III Trial: PALETTE trial: pazopanib vs. placebo</u> • significantly prolonged primary endpoint of PFS (per independent review) for pazopanib compared with placebo (Hazard Ratio (HR): 0.35 [95% CI: 0.26 - 0.48]; p<0.001) • effect consistent across all three histological sub-types: (leiomyosarcoma [p<0.001], synovial sarcoma [p=0.005], and other STS sub-types [p<0.001]). • No difference in OS, but data on potentially biased due to differing subsequent therapy • QoL data: EORTC QLQ-C30: no clinically meaningful or statistically significant differences between groups • Safety: grade 3/4 AEs >5% in pazopanib group: fatigue (14%), lymphopenia (10%) tumour pain (8%), increased alanine transaminase (ALT) (10%), increased aspartate aminotransferase (AST) (8%), hypertension (7%), dyspnoea (6%), anaemia (6%), decreased appetite (6%), and diarrhoea (5%) <u>Phase II trials:</u> <i>Trabectedin q3w 24-h dosing schedule vs. qw 3-hour:</i> • Median TTP favoured the trabectedin q3w 24-hour dosing schedule (N=136) over the qw 3-hour dosing schedule when assessment was made by investigator (4.2 months vs. 2.5 months; HR: 0.668 [95% CI: 0.506 – 0.883]; p=0.0042) and IRC (3.7 months vs. 2.3 months; HR: 0.734 [95% CI: 0.554 - 0.974];

	p=0.03) • median PFS was significantly longer with the q3w 24-hour schedule than the qw 3-hour schedule (p=0.0418), • no significant differences between the two dosing schedules were observed in median OS • The PFS rate, 1-year OS rate, and ORR also favoured the q3w 24-hour dosing schedule over the qw 3-hour dosing schedule • Safety: Grade 3/4 nausea, vomiting, and AST increase were also experienced by $\geq 5\%$ of patients treated with trabectedin 24-hour schedule Ergebnisdarstellung in tabellarischer Form siehe nächste Seite:
--	--

Table 2 Summary of various efficacy/activity outcomes observed across randomised controlled trials

Intervention	Study	N	Progression free survival				Overall survival				Response rate					Progressive disease
			PFS rate, n (%)		PFS in months median (95% CI)	1 year OS n (%)	OS in months median (95% CI)	ORR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)				
			3-month	6-month												
Pazopanib	PALETTE study 2011/2	246	-	-	4.6†	-	12.6	11 (4.5)†	0 (0.0)†	11 (4.5)†	134 (54.5)†	66 (26.8)†	-	-		
Placebo	PALETTE study 2011	123	-	-	1.6†	-	10.7	0 (0.0)†	0 (0.0)†	0 (0.0)†	33 (26.8)†	76 (61.8)†	-	-		
Trabectedin 1.5 mg/m ² q3w	Demetri 2009	136	70 (51.5)	48 (35.5)	3.3† (2.1 - 4.6)	82 (60.0)	13.9 (12.5 - 18.6)	8 (5.6)†	-	-	-	-	-	-		
Trabectedin 0.58 mg/m ² qw	Demetri 2009	134	60 (44.7)	37 (27.5)	2.3† (2.0 - 3.4)	67 (50.0)	11.8 (9.9 - 14.9)	2 (1.6)†	-	-	-	-	-	-		
Dacarbazine	GEIS study	54	19 (35.2); p=0.001	-	2.0#	-	8.2§	2 (3.7)†, p=0.16	-	2 (4.0)*#	10 (19.0)*#	-	-	-		
Gemcitabine + Dacarbazine	GEIS study	59	32 (54.2); p=0.001	-	4.2#	-	16.8§	7 (11.9)†, p=0.16	-	5 (9.0)*#	22 (38.0)*#	-	-	-		
Sorafenib	Pacey 2011	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0) #	-	-		
Placebo	Pacey 2011	2	-	-	-	-	-	-	-	0 (0.0) #	2 (100) #	0 (0.0) #	-	-		
Gemcitabine	Pautier 2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Gemcitabine + Docetaxel	Pautier 2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ifosfamide 5 g/m ² /day	van Oosterom 2002	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ifosfamide 3 g/m ² /day	van Oosterom 2002	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Ct: Confidence Interval; CR: Complete Response; INV: Investigator; IRC: Independent Review Committee; N: Number of evaluable Patients; n: Number with Outcome; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-free Survival; PR: Partial Response; q3w: Every Three Weeks; qw: Every Week; SD: Stable Disease; *p=0.01; †Assessments were made by the independent review committee; #Assessments were made by the investigator; #Unclear if assessed by investigator or the Independent Review Committee; §Kaplan-Meier estimates reported; - Represents data not reported.

	Anmerkungen/Fazit der Autoren Across the RCTs, pazopanib over placebo, [...] and trabectedin 3-weekly over weekly regimen clearly demonstrated a PFS advantage in the second- and later-line treatment of advanced STS. Hinweise durch FB Med) • Population nicht genau deckungsgleich mit der Patientenpopulation laut Beratungsanforderung: Einschränkung auf inoperables STS fehlt • Review betrachtet auch Vergleich zu Gemcitabine, welches im AWG in Deutschland nicht zugelassen ist → Vergleich wurde nicht dargestellt • Es wurden nur Ergebnisse aus den RCTs dargestellt.
--	---

Leitlinien

Gupta A. et al., 2013 [2]. Cancer Care Ontario Chemotherapy (gemcitabine, docetaxel plus gemcitabine, doxorubicin, or trabectedin) in inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma : a clinical practice guideline	Fragestellung the current guideline focuses on the role of systemic chemotherapy in uterine lms (leiomyosarcoma) exclusively: Methodik Grundlage der Leitlinie: This guideline was developed by cco's pebc, the Sarcoma disease site group (DSG) and the Gynecologic Cancer dsg • Literature Search: Suchzeitraum: medline and embase (from January 2004 to June 2011), the Cochrane Library, main guideline Web sites, and the American Society of Clinical Oncology and Connective Tissue Oncology Society annual meeting abstracts from 2005 to 2010 • 4.2 DSG Consensus Process: The draft guideline, based on the systematic review, was circulated for review and discussion and was approved by the Sarcoma dsg and the Gynecologic Cancer dsg in February 2012. • Internal review: Before the draft report was sent for external review, it was reviewed and approved by the pebc Report Approval Panel, which consists of 3 members: 2 oncologists with expertise in clinical and methodology issues, and a methodologist. • External review: The pebc external review process is two-pronged and includes: a targeted peer review (3 reviewers) that is intended to obtain direct feedback on the draft report from a small number of specified content experts (via email and telephone conference), and a professional consultation that is intended to facilitate dissemination of the final guidance report to Ontario practitioners (65 experts contacted, 19 responded) via a brief online survey LoE: k.A. (wird über die Formulierung ausgedrückt) GoR: k. A. (wird über die Formulierung ausgedrückt) Sonstige methodische Hinweise <i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i> <i>Keine näheren Angaben zum LoE und GoR.</i>
--	--

	Freitext/Empfehlungen - Based on current available evidence from the medical literature [four single-arm phase ii studies, one arm of a randomized controlled trial (rct), and one abstract], doxorubicin alone, gemcitabine alone, or gemcitabine plus docetaxel <u>may be</u> treatment options for first- and second line therapy in women with inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine lms. - Hematologic toxicity is common and should be monitored, and granulocyte colony–stimulating factor should be considered when gemcitabine plus docetaxel is used. - Other toxicities, such as neurotoxicity, pulmonary toxicity, and cardiovascular toxicity should be monitored. Ausschnitt aus Evidenztabelle: TABLE III Clinical outcomes for each chemotherapy regimen in advanced uterine leiomyosarcoma <table><tr><th>Regimen</th><th>1st- or 2nd-line therapy</th><th>Median OS (months)</th><th>Median PFS (months)</th><th>Response rate, CR+PR [% (95% CI)]</th><th>Grades 3–4 toxicity (%)</th></tr><tr><td>Doxorubicin^{a,b}</td><td>1st and 2nd</td><td>12.1</td><td>NR</td><td>25 (9–41)</td><td>Leukopenia: 16 Thrombocytopenia: 4 Questionable cardiac toxicity: 3 (no detail)</td></tr></table> ^a Adverse effects were assessed using study-defined criteria. ^b Standard Gynecologic Oncology Group response criteria were used for toxicity grading. ^c The U.S. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria were used for toxicity grading. ^d Duffaud F, Pautier P, Nguyen BB, <i>et al.</i> A pooled analysis of the final results of the 2 randomized phase ii studies comparing gemcitabine vs. gemcitabine+docetaxel in patients with metastatic/relapsed leiomyosarcoma [abstract 898573]. Presented at the Connective Tissue Oncology Society 16th Annual Meeting; Paris, France; November 11–13, 2010. OS = overall survival; PFS = progression-free survival; CR = complete response; PR = partial response; CI = confidence interval; NR = not reported. Dosis: Doxorubicin: 60–80 mg/m2 intravenously (IV) every 3 weeks Qualität der Evidenz: No trials of high methodologic quality have documented the outcomes of patients with advanced or metastatic uterine lms when no prior systemic therapy was administered. Doxorubicin has been considered the standard of care for more than 30 years. Evidenzbasis: 5. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, <i>et al.</i> A randomized study of Adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carbamate in advanced uterine sarcomas. <i>Cancer</i> 1983;52:626–32. Funding: The pebc is supported by the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care through cco. All work produced by the pebc is editorially independent from its funding source.	Regimen	1st- or 2nd-line therapy	Median OS (months)	Median PFS (months)	Response rate, CR+PR [% (95% CI)]	Grades 3–4 toxicity (%)	Doxorubicin ^{a,b}	1st and 2nd	12.1	NR	25 (9–41)	Leukopenia: 16 Thrombocytopenia: 4 Questionable cardiac toxicity: 3 (no detail)
Regimen	1st- or 2nd-line therapy	Median OS (months)	Median PFS (months)	Response rate, CR+PR [% (95% CI)]	Grades 3–4 toxicity (%)								
Doxorubicin ^{a,b}	1st and 2nd	12.1	NR	25 (9–41)	Leukopenia: 16 Thrombocytopenia: 4 Questionable cardiac toxicity: 3 (no detail)								
ESMO 2014 [1].	Methodik												
The	Grundlage der Leitlinie: Konsensfindung:												

ESMO/European Sarcoma Network Working Group
Soft tissue and visceral sarcomas:
ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

These Clinical Practice Guidelines have been developed following a consensus process based on a consensus event organised by ESMO in Milan, Italy, in December 2013 and refined by July 2014. This involved experts from the community of the European sarcoma research groups and ESMO faculty.[Name are listed in the guideline]
The text reflects an overall consensus among them, although each of them may not necessarily find it consistent with his/her own views.
The panel worked on the text of ESMO Guidelines of previous years, whose authorship should also be credited.

LoE und GoR:

Table 3. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System) ^a	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports and experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America [64].

Sonstige methodische Hinweise

„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

- Fehlende Darstellung der Evidenzrecherche, - auswahl, -

	<i>bewertung</i> • <i>Empfehlungen sind nicht mit Literaturquellen belegt</i> Empfehlungen: After failure of anthracycline-based chemotherapy, or the impossibility to use it, the following criteria may apply, although high-level evidence is lacking: • Patients who have already received chemotherapy may be treated with ifosfamide, if they did not progress on it previously. High-dose ifosfamide (around 14 g/m²) may be an option also for patients who have already received standard dose ifosfamide [25, 26] [IV, C]. • Trabectedin is a second-line option [II, B] and is approved for advanced previously treated STS in the EU. It has proved effective in leiomyosarcoma and liposarcoma [27]. In myxoid liposarcoma, a high antitumour activity was described. A peculiar pattern of tumour response has been reported, with an early phase of tissue changes preceding tumour shrinkage [28]. Clinical benefit with trabectedin was also obtained in other histological types. • Dacarbazine has some activity as a second-line therapy (mostly in leiomyosarcoma and solitary fibrous tumour). The combination of dacarbazine and gemcitabine was shown to improve the OS and PFS over dacarbazine in a randomised trial [30] [II, B]. • A randomised trial showed a benefit in PFS averaging 3months for pazopanib given up to progression to advanced, previously treated, STS patients (excluding liposarcomas) [31]. Thus, it is an option in non-adipogenic STS [I, B]. Evidenzbasis:
--	--

	25. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1995; 13: 1600–1608. 26. Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional Ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. Sarcoma 2013; 2013: 868973. 27. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 2009; 27: 4188–4196. 28. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. Lancet Oncol 2007; 8: 595–602. 29. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol 2007; 25: 2755–2763. 30. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011; 29: 2528–2533. 31. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879–1886. Best supportive care alone is an alternative for pre-treated patients with advanced STS, especially if further-line therapies have already been used in the patient
NCCN 2015 [4]. National Comprehensive Cancer Network Soft Tissue Sarcoma	Methodik: keine Angaben zur Methodik LoE GoR NCCN Categories of Evidence and Consensus Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise noted. Sonstige methodische Hinweise „Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

	• <i>Fehlende Darstellung der Evidenzrecherche, - auswahl, - bewertung</i> • <i>Konsentierung nicht erwähnt/beschrieben</i> • <i>Empfehlungen unzureichend mit Literaturquellen belegt</i> Soft tissue sarcoma Advanced, Unresectable, or Metastatic Disease Chemotherapy with single agents (dacarbazine, doxorubicin, epirubicin, or ifosfamide) or anthracycline-based combination regimens (doxorubicin or epirubicin with ifosfamide and/or dacarbazine) have been widely used for patients with advanced, unresectable, or metastatic disease.⁸¹⁻⁹² Other chemotherapeutic agents such as gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin, and temozolomide have also been evaluated in clinical trials. Gastrointestinal stroma tumor: For patients with limited progressive disease on standard-dose imatinib, second-line therapy with sunitinib should be initiated only if the majority of disease is no longer controlled by imatinib; consideration of other therapeutic interventions for progressing lesion(s) is warranted. Surgical resection should be considered in carefully selected patients with limited progressive disease that is potentially easily resectable.^{324,329,333} However, incomplete resections are frequent with high complication rates. The guidelines have included, only for patients with limited progressive disease, continuation of imatinib at the same initial dose and treatment of progressing lesions with resection, RFA, chemoembolization, or palliative RT (for rare patients with bone metastases) as an option.²⁴⁷ Evidenzbasis: 81. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer Clin Oncol 1987;23:1477-1483. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479329. 82. Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. J Clin Oncol 1989;7:1208-1216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2504890. 83. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. Semin Oncol. 1990;1:7-15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106162 84. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Ann Oncol 1991;2:307-309. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1868027.
--	---

	85. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:1276-1285. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315425. 86. Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2003. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917960. 87. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. <i>J Clin Oncol</i> 1993;11:1269-1275. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315424. 88. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1991;83:926-932. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2067035. 89. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. <i>J Clin Oncol</i> 1995;13:1537-1545. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7602342. 90. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. <i>J Clin Oncol</i> 1998;16:1438-1443. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552049. 91. Palumbo R, Neumaier C, Cosso M, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. <i>Eur J Cancer</i> 1999;35:66-72. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211090. 92. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3144-3150. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634494. 324. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. <i>J Clin Oncol</i> 2006;24:2325-2331. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710031. 333. Raut CP, Wang Q, Manola J, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. <i>Ann Surg Oncol</i> 2010;17:407-415. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898902. 329. Sym SJ, Ryu M-H, Lee J-L, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). <i>J Surg Oncol</i> 2008;98:27-33. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452195.
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

pan-Canadian Oncology Drug Review 2012 (pCODR) [5]. Pazopanib (Votrient) for Soft Tissue Sarcoma I	Objective: Evaluation of the efficacy and safety of pazopanib on patient outcomes compared to standard therapies or placebo in the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma (STS) who have received prior systemic therapies or who are unsuited for such therapies. Patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumour (GIST) or adipocytic sarcoma were excluded. Methods: Systematic literature search Results and Conclusion: an international, multicentre, double-blind, randomized control trial (RCT) (the PALETTE study, n=123) was found. The pCODR Sarcoma Clinical guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to pazopanib in the treatment of advanced and metastatic non-adipocytic STS, based on data from one high quality randomized trial (PALETTE) that demonstrated a clinically and statistically significant 3-month improvement in median PFS for patients receiving pazopanib compared with those receiving placebo. Pazopanib was well tolerated. Fatigue, diarrhea, nausea and vomiting were the most common toxicities, but were rarely severe. Over the initial 12-week treatment period, global QoL did not differ between the arms. The Clinical Guidance Panel also considered that from a clinical perspective: • Although there was only a small 1.8 month non-significant improvement in OS, this is consistent with data from several randomized trials evaluating standard palliative chemotherapy for advanced STS. • Patients with adipocytic sarcomas and GIST were excluded from the PALETTE trial. There are insufficient data to recommend its use in these subtypes of sarcoma. • In PALETTE, pazopanib was evaluated as a second line (or greater) systemic therapy, and 99% of patients had received previous chemotherapy. • In studies of palliative chemotherapy for advanced STS, patients with high PS usually have improved outcomes. PS 0 or 1 was an eligibility requirement of the PALETTE study, and multivariate analysis across both groups showed that PS 0 (vs 1) was associated with improved PFS (HR 0.73, p=0.045). • Important patient concerns with currently available chemotherapy options are addressed by the convenience of oral administration, and the relatively mild toxicities associated with pazopanib therapy.
---	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.09.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Leiomyosarcoma] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Liposarcoma] explode all trees
3	leiomyosarcoma* or liposarcoma*:ti,ab,kw
4	(Soft tissue sarcoma) or softtissue sarcoma:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 09.09.2015

#	Suchfrage
1	(Leiomyosarcoma[MeSH Terms]) OR Liposarcoma[MeSH Terms]
2	(leiomyosarcoma*[Title/Abstract]) OR liposarcoma*[Title/Abstract]
3	(soft tissue sarcoma*[Title/Abstract]) OR Softtissue sarcoma*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
7	#5 OR #6
8	(#7) AND ("2010/09/01"[PDAT] : "2015/09/09"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.09.2015

#	Suchfrage
1	(Leiomyosarcoma[MeSH Terms]) OR Liposarcoma[MeSH Terms]
2	(leiomyosarcoma*[Title/Abstract]) OR liposarcoma*[Title/Abstract]
3	(soft tissue sarcoma*[Title/Abstract]) OR Softtissue sarcoma*[Title/Abstract]
5	sarcomas/ DT
6	#1 OR #2 OR #3 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
8	(#7) AND ("2010/09/01"[PDAT] : "2015/09/09"[PDAT])

Literatur:

1. **European Sarcoma Network Working Group (ESMO).** Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 ((Suppl 3)): iii102-12.
2. **Gupta AA, Yao X, Verma S, Mackay H, Hopkins L.** Chemotherapy (gemcitabine, docetaxel plus gemcitabine, doxorubicin, or trabectedin) in inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic uterine leiomyosarcoma: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2013; 20 (5): e448-e454.
3. **Mulder RL, Paulides M, Langer T, Kremer Leontien CM, van Dalen EC.** Cyclophosphamide versus ifosfamide for paediatric and young adult bone and soft tissue sarcoma patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (12): CD006300.
4. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).** Soft tissue sarcoma, Vers. 1.2015. National Comprehensive Cancer Network 2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf, Zugriff am 11.09.2015.
5. **pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR).** Pazopanib (Votrient) for Soft Tissue Sarcoma. Final Clinical Guidance Report. Toronto (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-votrientsts-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 11.09.2015.
6. **Sharma S, Takyar S, Manson SC, Powell S, Penel N.** Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. BMC Cancer 2013; 13 385.

Anhang:

Anhang I: Zusammenfassung der relevanten RCTs in Sharma S et al. 2013 [6]

Table 1 Summary of relevant randomised controlled trials included in the review

Interventions	Study	Study design	N*	Age median (range)	Males (%)	Median duration of follow-up (weeks)	Prior therapy for advanced disease	Performance status, n (%)	STS subtypes, (%)
Pazopanib 800 mg per day orally	PALETTE study 2011 [18,19,30]	R, DB, PC, MC-I, Phase III	246	56.0 (20.0-83.0)	40.0%	49.5 weeks	Anthracycline: 98.8%; ifosfamide: 66.7%	PS 0: 118 (48.0); PS 1: 128 (52.0)	Leiomyosarcoma: 44.3%; Synovial sarcoma: 10.2%; Others: 45.5%
Placebo	PALETTE study 2011 [18,19,30]		123	51.0 (18.0-78.0)	44.0%	45.3 weeks	Anthracycline: 98.4%; ifosfamide: 75.6%	PS 0: 60 (48.8); PS 1: 67 (51.2)	Leiomyosarcoma: 39.8%; Synovial sarcoma: 10.6%; Others: 49.6%
Trabectedin 1.5 mg/m ² 24-hour infusion q3w	Demetri 2009 [22-26]~	R, OL, DR, MC-I, Phase II	136	53 (20–80)	32.4%	177.67 weeks	Anthracycline: 100%; anthracycline and ifosfamide: 99.3%	PS 0: 70 (51.5); PS 1: 66 (48.5)	Leiomyosarcoma: 61.5%; Liposarcoma: 25.6%; Others: 12.8%
Trabectedin 0.58 mg/m ² 3-hour infusion qw	Demetri 2009 [22-26]~		134	54 (23–77)	41.8%			PS 0: 67 (50.0); PS 1: 67 (50.0)	Leiomyosarcoma: 55.5%; Liposarcoma: 37.8%; Others: 6.7%
Gemcitabine 1800 mg/m ² as a fixed dose infusion rate (10 mg/m ² /minutes) + dacarbazine 500 mg/m ² q2w	GEIS study [20,21]~	R, BU, AC, MC, Phase II	59	49 (18–78)	53.0%	62.83 weeks	Out of total eligible population of 109 patients 107 patients had received anthracycline and two patients had received ifosfamide	PS 0:22 (38.6); PS 1:30 (52.6); PS 2:5 (8.8)	Leiomyosarcoma: 28.1%; Liposarcoma/adipocytic sarcoma: 17.5%; Undifferentiated pleomorphic: 19.3%; Miscellaneous sarcoma: 24.6%; Synovial sarcoma: 10.5%
Dacarbazine 1200 mg/m ² q3w	GEIS study [20,21]~		54	51 (25–73)	54.0%	60.67 weeks		PS 0: 17 (32.7); PS 1: 31 (51.6); PS 2: 4 (7.7)	Leiomyosarcoma: 30.8%; Liposarcoma/adipocytic sarcoma: 17.3%; Undifferentiated pleomorphic: 15.4%; Miscellaneous sarcoma: 26.9%; Synovial sarcoma: 9.6%
Gemcitabine 900 mg/m ² over 90 minutes, D1+D8 + docetaxel 100 mg/m ² over 60 min, D8 q21 days	Pautier 2009 [27,31]~	R, BU, AC, MC, Phase II	84**	-	-	Unclear	Anthracycline: 100%	-	Leiomyosarcoma: 100%
Gemcitabine 1000 mg/m ² over 100 minutes, d1+d8+d15 q28 days	Pautier 2009 [27,31]~		-	-	-	Unclear	Anthracycline: 100%	-	Leiomyosarcoma: 100%
Sorafenib 400 mg twice daily orally	Pacey 2011 [28]	R, DB, PC, MC-I, Phase II	2	-	-	Unclear	Anthracycline and/or ifosfamide: 100%	-	Fibrosarcoma: 0.0%
Placebo	Pacey 2011 [28]		2	67 (62–72)	0			PS 0: 2 (100) PS 1: 0 (0.0)	Leiomyosarcoma: 50.0%; Fibrosarcoma: 50.0%
Ifosfamide 5 g/m ² /1 day given as 24-hour infusion; all cycles were repeated q3w	van Oosterom 2002 [29]	R, BU, DR, MC-I, Phase II	27	-	-	Unclear	Anthracycline: 100%	-	-
Ifosfamide 3 g/m ² /day given over 4 hour on 3 consecutive days; all cycles were repeated q3w	van Oosterom 2002 [29]		31	-	-		Anthracycline: 100%	-	-

AC: Active-controlled; BU: Blinding Unclear; DB: Double-blind; DR: Dose Ranging; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; q3w: Every Three Weeks; q2w: Every Two weeks; qw: Every week; MFH: Malignant Fibrous Histiocytoma; min: Minutes; MC: Multicentre; MC-I: Multicentre International; OL: Open Label; PS: Performance Status; STS: Soft Tissue Sarcoma; *N represents number of patients randomised except for Pacey 2011 study and van Oosterom 2002 where N represents the patient population of interest with respect to prior treatment for advanced disease; **Represents total number of patients randomised in the study (number of patients randomised to each arm not reported); -Represents data not reported; †Represents data for the complete study population; ~Represents secondary reference.