

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: 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 TUlfly – 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 Erstattungssteam. 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 Multitherapie-kombination 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 Ifosamid 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 bestimm-

te 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 Unsicherheit 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 Liposarkomstratum 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 Verdoppelung. 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