

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 3B

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,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	61
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65

Eigene Tabellen

Tabelle 3-A: WTS-Grading-System nach der FNCLCC	17
Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation der WTS nach UICC / AJCC.....	18
Tabelle 3-C: Jahresüberlebensraten	20
Tabelle 3-D: Inzidenz der WTS (C49) in Deutschland (Alter 15 - 85+ Jahre).....	26
Tabelle 3-E: Anteil der Patienten mit Liposarkom in Deutschland (Alter 15 - 85+ Jahre)	28
Tabelle 3-F: Entwicklung der Inzidenz des Weichteilsarkoms (C49) in Deutschland im Zeitraum zwischen 2016 und 2021	29
Tabelle 3-G: Entwicklung der Anzahl der Neuerkrankungen an Liposarkom in Deutschland im Zeitraum zwischen 2016 und 2021	30
Tabelle 3-H: Tabellarische Übersicht der Berechnungsschritte.....	34
Tabelle 3-I: Empfehlungen für Dosisreduktionen.....	76

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inzidenzrate pro 100.000 Personen der WTS (C49) in Deutschland, stratifiziert nach Alter.....	27
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Humane Use
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrome P450
d	Tag (Day)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIK	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DTIC	Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid (Dacarbazin)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiographie
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Ggf.	gegebenenfalls
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen, satzungsgemäß im Rechts- und Geschäftsverkehr GKV-Spitzenverband
h	Stunde(n)
HHV	Humanes Herpesvirus
HHV-4	Ebstein-Barr-Virus
HHV-8	Humanes Herpesvirus
HPF	High-power Field
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Diseases
ICD-O	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KIT	Tyrosinkinase
KOF	Körperoberfläche
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MRP	Multi-Resistant-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromin 1

OATP	Organische Aniontransportproteine
OG	Obergrenze
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p53	Tumorprotein p53
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Pgp	P-Glykoprotein
PVC	Polyvinylchlorid
RCT	Randomized Controlled Trial/s
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
St	Stück
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
UG	Untergrenze
UICC	Union internationale contre le cancer
ULN	Upper Limit of the Normal (Oberer Normwert)
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WTS	Weichteilsarkom / Weichteilsarkome
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das neu zugelassene Anwendungsgebiet 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 (sofern sie geeignet war) erhalten haben“ (Eisai Europe 2016), wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) benannt (G-BA 2016).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde in Anspruch genommen und fand am 04.11.2015 mit der Vorgangsnummer 2015-B-116 in der Geschäftsstelle des G-BA statt (G-BA 2015b). Mit Schreiben vom 19.11.2015 übermittelte der G-BA Eisai die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch, Änderungswünsche und Kommentare wurden von Eisai mit Schreiben vom 30.11.2015 zurückgesandt (Eisai GmbH 2015a). Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 07.12.2015 an Eisai geschickt (G-BA 2015b).

Vom G-BA wurde für das seinerzeit angegebene Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom (WTS), die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden - wobei die Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin hauptsächlich bei Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkom untersucht wurde - folgende ZVT bestimmt: „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des vorliegenden histologischen Weichteilsarkom-Subtyps, des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ (G-BA 2015b). Nicht-medikamentöse Therapien, z. B. die Strahlentherapie, wurden vom G-BA aufgrund des fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums der Patienten in der Zielpopulation nicht als regelhafte Behandlungsoption angesehen und demzufolge nicht als ZVT in Betracht gezogen (G-BA 2015b).

Die vom G-BA durchgeführte Recherche vom Oktober 2015 nach Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten für die als ZVT in der vorliegenden Indikation in Frage kommenden antineoplastischen Wirkstoffe wurde dargestellt. Es konnte keine höherwertige Evidenz für eine bestimmte Therapie identifiziert werden (G-BA 2015a). Nach Festlegung der ZVT für Eribulin durch den G-BA wurden nicht nur Ergebnisse einer Studie zu Eribulin vs. Dacarbazin (Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid, DTIC) (Schöffski 2016), sondern auch die Resultate einer Phase III Studie zu Trabectedin vs. Dacarbazin veröffentlicht (Demetri 2015).

Damit liegt zum jetzigen Zeitpunkt sowohl für Trabectedin als auch für Dacarbazin höherwertige Evidenz vor, die im vorliegenden Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen wird.

Darüber hinaus ist gemäß Zulassungsstatus Ifosfamid zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer 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).

Neben Ifosfamid haben zwei weitere Wirkstoffe ebenfalls grundsätzlich eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom: Doxorubicin und Epirubicin. Beide Wirkstoffe kommen nicht als ZVT in Betracht, da sie standardmäßig als Erstlinientherapeutika eingesetzt werden (Pfizer 2014; Teva 2014) und demnach nicht für die 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 (Eisai Europe 2016; Pfizer 2014; Teva 2014). 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. Konkret wird hierbei in den Leitlinien eine Erstlinientherapie mit Doxorubicin als Therapiestandard bei der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkoms genannt (DGHO 2011; ESMO 2014 NCCN 2016). Auch Epirubicin ist in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als eines der zugelassenen Medikamente für die Behandlung des fortgeschrittenen WTS aufgeführt (DGHO 2011). Epirubicin ist ein seit den 80er Jahren erhältlicher Wirkstoff, der, wie auch Doxorubicin, zur Wirkstoffgruppe der Anthrazykline gehört. Allerdings wird Epirubicin in erster Linie als neoadjuvante Kombinationschemotherapie vor einer geplanten Operation oder Strahlentherapie eingesetzt (Pfizer 2014). Als ZVT kommt Epirubicin daher nicht in Betracht. Weiterhin besteht sowohl für Doxorubicin als auch Epirubicin eine kumulative Gesamtdosis, d.h. ein erneuter Einsatz dieser Wirkstoffe in einer späteren Therapielinie ist in den allermeisten Fällen auszuschließen (Pfizer 2014; Teva 2014).

Daher folgte der G-BA dem seinerzeit im Anforderungsformular für eine Beratung gemachten Vorschlag von Eisai, als ZVT Dacarbazin oder Ifosfamid oder Pazopanib oder Trabectedin festzulegen (Eisai GmbH 2015b) insofern, als er diese vier Wirkstoffe nach Zulassungsstatus

und vorliegender Evidenz im angegebenen Indikationsgebiet zu den relevanten Behandlungsoptionen zählte. Darüber hinaus könne eine Therapie nach Maßgabe des Arztes gegebenenfalls aber auch weitere Wirkstoffe neben den vier oben genannten beinhalten (G-BA 2015b).

Am 01.04.2016 wurde von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das folgende Anwendungsgebiet ausgesprochen: „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 (siehe Abschnitt 5.1)“.

Aus dieser Konkretisierung des Anwendungsgebietes auf einen histologischen Weichteilsarkom-Subtypen, nämlich das Liposarkom, ergibt sich folgerichtig eine Einschränkung der als ZVT in Frage kommenden Wirkstoffe, wie unten beschrieben.

Aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen dem geplanten Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung und dem Anwendungsgebiet laut Positive Opinion fand zudem eine Überprüfung der ZVT durch den G-BA statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA legte in seiner Sitzung am 10.05.2016 die ZVT auf Grundlage der Positive Opinion wie folgt fest: „Für Eribulin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem Liposarkom, die zuvor eine Anthrazyklin-haltige Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben (außer diese war ungeeignet), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n).“ (G-BA 2016). Eine „antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n).“ kann demnach nur solche Wirkstoffe umfassen, die grundsätzlich eine Zulassung haben für die 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. Außerdem soll die ZVT gemäß 5. Kapitel § 6 (3) Satz 4 Verfahrensordnung (VerfO) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Dies trifft ausschließlich auf die Wirkstoffe Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin zu (Eisai GmbH 2015b; EMA 2016).

Pazopanib muss, aufgrund der nach dem Beratungsgespräch vorgenommenen Einschränkung des Anwendungsgebietes von Eribulin auf das Liposarkom, als ZVT ausgeschlossen werden. Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Votrient® legt dar, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib nur für bestimmte WTS-Subtypen als bewiesen betrachtet werden kann und die Behandlung mit Pazopanib auf diese Weichteilsarkom-Subtypen beschränkt werden sollte. Da das Liposarkom aus dem Anwendungsgebiet explizit ausgeschlossen (Novartis 2016) ist, kommt Pazopanib nicht mehr als ZVT in Frage.

Zusammenfassend lässt sich für das final zugelassene 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“ die ZVT „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ wie folgt konkretisieren:

Gemäß dem finalen Anwendungsgebiet ist der vorliegende histologische Weichteilsarkom-Subtyp das Liposarkom, die jeweilige relevante Vortherapie ist eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (Eisai Europe 2016). Entsprechend den relevanten Leitlinien (DGHO 2011; ESMO 2014, NCCN 2016) und des Zulassungsstatus kommen für Patienten mit Liposarkom nach einer anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Vorbehandlung grundsätzlich Dacarbazin, Trabectedin und Ifosfamid in Betracht. 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).

Daher wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin und Trabectedin geführt. Hierdurch ist die vom G-BA bestimmte ZVT vollständig abgedeckt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Beratungsantrag verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch und in dessen Zusammenhang stehende Dokumente (Vorgang 2015-B-116) zugrunde gelegt und durch den CHMP extension

of indication variation assessment report ergänzt (Eisai GmbH 2015a, 2015b; EMA 2016; G-BA 2015a, 2015b, 2016).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der aktuell gültigen Fachinformation zu Eribulin (Halaven®) entnommen (Eisai Europe 2016).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Baxter Oncology 2015. *Fachinformation Holoxan®*: Stand Januar 2015. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.
2. Demetri G. D., Mehren M. von, Jones R. L. et al. 2015. *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*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* (ahead of print) (8), S. 786–793.
3. 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.
4. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung*: Stand Mai 2016. Data on file.
5. Eisai GmbH 2015a. *Änderungswünsche zur vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch gem. § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-116*. Data on File.
6. Eisai GmbH 2015b. *Anforderungsformular Anlage I zum 5. Kapitel und Anhänge 1 und "Volltexte" Vorgang 2015-B-116 Eribulin*. Data on File.
7. European Medicines Agency (EMA) 2016. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
8. 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: 28.07.2015.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-B-116 Eribulin*. Data on File.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-116*. Data on file.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2015-B-116*. Data on file.
12. 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.
13. Novartis 2016. *Fachinformation Votrient® Filmtabletten: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.04.2016.
14. Pfizer 2014. *Fachinformation Farmorubicin CS Lösung: Stand September 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 26.04.2016.
15. 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 (London, England) ahead of print (15), S. 1–9.
16. Teva 2014. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml: Stand März 2014*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 27.04.2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Sarkome sind maligne Tumoren überwiegend mesenchymalen Ursprungs, die in WTS und Knochensarkome unterteilt werden. Über 80 % aller Sarkome entstehen im Weichteilgewebe, nur etwa 20 % im Knochen (Grimer 2010; Schöffski 2014; Stiller 2013). Bei den WTS handelt es sich um eine heterogene Gruppe seltener Tumoren mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % aller malignen Tumoren beim Erwachsenen und etwa 10 % bei

Kindern / Jugendlichen. WTS können in allen Körperregionen auftreten. Am häufigsten betroffen sind die Extremitäten mit ca. 60 % (ca. 45 % untere und ca. 15 % obere Extremitäten), gefolgt von Peritoneum und Retroperitoneum mit 20 - 35 % sowie Körperstamm und Kopf-Hals-Region mit 15 - 20 % (DGHO 2011; Schöffski 2014). Die WTS schließen alle malignen Tumoren mesenchymalen Ursprungs des extraskelletalen, nicht-epithelialen Gewebes ein, die meisten entstammen dem Fett-, Muskel-, peripheren Nerven- oder Bindegewebe. Liposarkome entstammen dem Binde- oder Fettgewebe. Ständige Fortschritte in der diagnostischen Molekularpathologie ermöglichen gegenwärtig die Differenzierung von rund 50 histologischen Subtypen mit sehr unterschiedlichem/n Wachstumsverhalten und Heilungsaussichten. Die häufigsten Subtypen (relative Häufigkeit $\geq 2\%$) beim Erwachsenen sind (DGHO 2011):

- Leiomyosarkom (15 - 25 %),
- Liposarkom (10 - 15 %),
- Undifferenziertes pleomorphes Sarkom¹ (15 - 25 %),
- Synovialsarkom (6 - 10 %),
- Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (3 - 5 %),
- Maligner peripherer Nervenscheidentumor (3 - 5 %),
- Fibrosarkom (2 - 3 %),
- Angiosarkom (2 - 3 %),
- Rhabdomyosarkom (ca. 2 %) und
- Endometriales Stromasarkom (1 - 2 %).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin wurde hauptsächlich bei Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom untersucht. Liposarkome (ORPHA KennNummer 69078) sind als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet Berichtsreihe aufgeführt (Orphanet 2013).

Trotz der Vielfalt der histologischen Subtypen haben WTS zahlreiche klinische und pathologische Gemeinsamkeiten (Jones 2012). Im Frühstadium sind sie im Allgemeinen asymptomatisch, präsentieren sich als meist schmerzlose lokale Schwellungen oder Verhärtungen und gehen mit unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Leistungsabfall und Gewichtsverlust einher. Den WTS gemeinsam ist das signifikante Risiko der Metastasierung zwischen 20 % und nahezu 100 %, abhängig vom histologischen Typen und dem Grad der Malignität (Fletcher 2002). Die Metastasierungswege werden häufig von der Lokalisation des Primärtumors bestimmt. WTS der Extremitäten metastasieren in erster Linie über den Blutweg in die Lunge, retroperitoneale Sarkome (inkl. GIST) dagegen oftmals zunächst in die Leber. Regionäre Lymphknotenmetastasen sind beim WTS, mit Ausnahme

¹ Ersetzt gemäß WHO den früher gebräuchlichen Terminus „malignes fibröses Histiozytom“ (Fletcher (2002)).

z. B. des Synovialsarkoms, Rhabdomyosarkoms, Angiosarkoms oder Klarzellkarzinoms, eher selten (< 5 %) (ESMO 2014; Fong 1993; Jones 2012).

Topografische Klassifikation

Der topografischen Klassifizierung des WTS wird der Lokalisationscode C49 (Bindegewebe, Subkutangewebe und sonstige Weichteile) entsprechend der deutschen Version der ICD-O (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, engl. International Classification of Diseases for Oncology) zugrunde gelegt (DIMDI 2014).

Histopathologisches Grading

Das Grading bezeichnet den Differenzierungsgrad eines Tumors bzw. den Grad seiner Malignität. Es wird anhand verschiedener histologischer Kriterien bestimmt, zu denen Zellularitätsgrad, zelluläre Pleomorphie oder Anaplasie, mitotoxische Aktivität, Nekroseggrad sowie Wachstum des Tumors zählen (AWMF 2002). Das Grading stellt anerkanntermaßen den wichtigsten Prognosefaktor für WTS im Erwachsenenalter dar (Coindre 2006). In der Vergangenheit wurden verschiedene Grading-Systeme für die histopathologische Beurteilung der WTS entwickelt. Die meisten sind dreistufige Systeme, z. B. die Graduierung nach Russell et al., die die Malignitätsgrade 1, 2 und 3 (niedrig-, mittel-, hochgradig) über Tumorgroße, Lymphknotenbeteiligung und externe Metastasen beurteilt (Russell 1977), oder das Grading-System nach van Unnik, bei dem Mitoserate und Nekroseggrad zur Bestimmung der Malignitätsgrade 1 bis 3 herangezogen werden (van Unnik 1993). Die beiden gegenwärtig am häufigsten eingesetzten, ebenfalls dreistufigen Systeme sind das Grading-System des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) und das insbesondere im europäischen Raum gebräuchliche System der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), der französischen Gesellschaft der Krebszentren. Während das NCI-System die Malignitätsgrade 1 bis 3 anhand einer Kombination histologischer Merkmale wie Typ / Subtyp, Mitosezahl, Nekroserate, Zellularität und Pleomorphie beurteilt (Costa 1984), basiert das FNCLCC-System ausschließlich auf der zellulären Differenzierung, der Mitoserate und der Tumornekrose (Trojani 1984). Die Malignität wird bei einer Scoresumme von 2 - 3 als niedrig (Grad 1) sowie bei einer Scoresumme von 4 - 5 (Grad 2) und 6 - 8 (Grad 3) jeweils als hoch bewertet (DGHO 2011; Trojani 1984) (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: WTS-Grading-System nach der FNCLCC

Tumordifferenzierung		Mitosezahl (n/10 HPF ¹)	Tumornekrose
Score 1:	histotypisch	Score 1: 0 - 9	Score 0: keine
Score 2:	Zytotypisch	Score 2: 10 - 19	Score 1: < 50 %
Score 3:	gering/undifferenziert ungewisser Typ	Score 3: ≥ 20	Score 2: ≥ 50 %
Malignität		Scoresumme	
Grad 1	Niedrig	2 oder 3	
Grad 2	Hoch	4 oder 5	
Grad 3		6, 7 oder 8	

¹ HPF = High-power Field; 1 HPF = 0,1734 mm²
(DGHO 2011; Trojani 1984), modifiziert

Klinische Klassifikation und Stadieneinteilung

Neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad sind Tumorgöße und Tumorlokalisation (oberflächlich / tief) weitere wesentliche prognostische sowie therapiebestimmende Faktoren. Gemeinsam bilden diese drei Kriterien die Basis für die Stadieneinteilung (Staging) nach dem sog. Tumor-Nodus-Metastasis-System (TNM-System)², das in den 1940er / 1950er Jahren von Pierre Denoix zur Stadienbestimmung maligner Tumoren entwickelt wurde und seither von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt wird (Sobin 2009). Die TNM-Klassifikation stellt das in Europa gebräuchlichste Verfahren zur Klassifikation des Tumorstadiums dar. Im Gegensatz zum dreistufigen FNCLCC-System ist das TNM-System generell vierstufig mit einer niedrigen Malignität bei Grad 1 und Grad 2 bzw. einer hohen Malignität bei Grad 3 und Grad 4 (Sobin 2009; Trojani 1984). Im Bestreben einer internationalen Vereinheitlichung wurden die Richtlinien für die Tumorklassifikation und Stadieneinteilung der UICC mit denjenigen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in ihren jeweils jüngsten Ausgaben in weitgehende Übereinstimmung gebracht. Geringfügige Unterschiede finden sich in der Zuordnung einzelner histologischer Subtypen zu den WTS (Edge 2010; Sobin 2009). Die Stadieneinteilung nach der UICC / AJCC-Klassifikation ist abhängig vom Tumortyp. Für die WTS gelten die in der nachfolgenden Tabelle 3-B aufgeführten Stadien (die Malignitätsgrade 3 (schlecht differenziert) und 4 (entdifferenziert) werden, in Anlehnung an das FNCLCC-System, zu Grad 3 kombiniert).

² TNM: T = Tumor (Ausdehnung (Ort und Größe) des Primärtumors, N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen, M = Metastasis (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen)

Tabelle 3-B: TNM-Klassifikation der WTS nach UICC / AJCC

Stadium	T	N	M	G
IA	T1a, T1b	N0	M0	G1, GX niedrigmaligne
IB	T2a, T2b			
IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3 hochmaligne
IIB	T2a, T2b	N0	M0	G2 hochmaligne
III	T2a ¹ , T2b	N0	M0	G3 hochmaligne
	Jedes T	N1	M0	Jedes G
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G
Tumor (T)	T1a: Tumor ≤ 5,0 cm, oberflächlich T1b: Tumor ≤ 5,0 cm, tief T2a: Tumor > 5,0 cm, oberflächlich T2b: Tumor > 5,0 cm, tief			
Lymphknoten (N)	N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen N1: regionäre Lymphknotenmetastasen			
Fernmetastasen (M)	M0: keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen			
Grading (G)	GX: Differenzierungsgrad nicht beurteilbar G1: gut differenziert G2: mäßig differenziert G3: schlecht differenziert / entdifferenziert			
¹ nur AJCC (Edge 2010; Sobin 2009), modifiziert				

Ursachen und Verlauf

Die Ätiologie der WTS ist weitgehend unbekannt (Fletcher 2002; Oniscu 2013; Stiller 2013). Obwohl die meisten Formen spontan und ohne erkennbare Ursache entstehen, gibt es Risikofaktoren, die die Entwicklung beeinflussen können, deren Bedeutung aber bislang nicht endgültig geklärt ist. Zu den möglichen Risikofaktoren zählen (Fletcher 2002; Jones 2012; Oniscu 2013; Stiller 2013):

- Strahlenexposition,
- Virusinfektionen (z. B. Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) oder Epstein-Barr-Virus (HHV-4)),
- Immunschwäche,
- Genmutationen (z. B. häufig p53, auch KIT oder NF1),
- Schadstoffexposition (z. B. Chlorphenole, Polyvinylchlorid (PVC), Asbest),
- Zunehmendes Alter.

Auch eine genetische Prädisposition wird als mögliche Ursache für die Entstehung von WTS diskutiert, da sie gehäuft bei Personen mit Erbkrankheiten wie Neurofibromatose Typ I, Retinoblastom, Li-Fraumeni-Syndrom, Gardner-Syndrom oder Maffucci-Syndrom auftreten (Fletcher 2002; Kotilingam 2006; Oniscu 2013; Stiller 2013).

Zunehmende Kenntnis auf dem Gebiet der molekularen Zytogenetik in den vergangenen Jahren ermöglicht ein immer besseres Verständnis der Pathogenese der WTS. Chromosomale Translokationen und Genmutationen können in den betroffenen Zellen ein gesteigertes Wachstum auslösen und letztlich zu Krebs führen (Bovee 2010).

Die Prognose beim WTS hängt entscheidend vom Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrad des Primärtumors ab. Zu den weiteren Einflussfaktoren zählen Tumorstadium und -größe, Körperlokalisierung (Extremität vs. Nicht-Extremität), Lage (tief vs. oberflächlich), histopathologischer Subtyp und Resektionsstatus (AWMF 2002; DGHO 2011). Wenigstens ein Drittel aller Patienten mit WTS versterben aufgrund ihres Tumors, die meisten infolge von Lungenmetastasen (Fletcher 2002). Trotz aller Fortschritte in den letzten Dekaden durch Einführung multidisziplinärer Behandlungsansätze, weitere Standardisierung von Operationstechniken, Radiotherapie und Einsatz systemischer Therapie, persistiert die 5-Jahresüberlebensrate über alle Subtypen und Krankheitsstadien hinweg bei < 60 % (Schöffski 2014; Stiller 2013).

Die Leitlinie der DGHO gibt folgende geschätzte 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von UICC / AJCC-Stadium und Körperlokalisierung an (Tabelle 3-C):

Tabelle 3-C: Jahresüberlebensraten

5-Jahresüberlebensraten			
UICC /AJCC-Stadium		Lokalisation	
Stadium 1	85 - 96 %	Extremität	70 - 75 %
Stadium 2	72 - 78 %	Retro-/intraperitoneal	50 %
Stadium 3	50 %	Kopf-Hals	30 - 40 %
Stadium 4	10 %		
(DGHO 2011), modifiziert			

Bei metastasiertem WTS wird die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen mit etwa 12 Monaten angegeben (Reichardt 2006). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Judson et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die an über 500 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem WTS eine mediane Überlebenszeit von 13 bis 14 Monaten beobachteten (Judson 2014).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes der WTS sind klare alters- oder geschlechtsspezifische Differenzierungen schwierig. Folgende Unterschiede nach Altersstufen und / oder Geschlecht beim WTS allgemein und für bestimmte Subtypen werden in der einschlägigen Literatur beschrieben:

- Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (Fletcher 2002).
- WTS treten, wie fast alle malignen Tumoren, mit zunehmendem Alter häufiger auf. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung wird mit 65 Jahren angegeben (Fletcher 2013).
- Bei älteren Menschen dominieren Liposarkome und Leiomyosarkome (Fletcher 2002; Oniscu 2013).

Diagnostik

Bei Verdacht auf ein WTS steht die Beurteilung des histologischen Tumortyps, seines Differenzierungs- bzw. Malignitätsgrades (Grading) sowie des Erkrankungsstadiums nach der TNM-Klassifikation der AJCC / UICC im Fokus aller diagnostischen Maßnahmen.

Da die meisten WTS, insbesondere jene der Extremitäten und der Körperstammregion, im Frühstadium der Erkrankung weder Schmerzen verursachen noch die normale Körperfunktion beeinträchtigen, sind sie selbst bei forciertem Wachstum häufig eher Zufallsbefunde und werden als gutartig missinterpretiert (Fletcher 2002). Zum Zeitpunkt der primären Diagnostik beträgt der maximale Durchmesser eines WTS im Mittel bereits 10 cm (Oniscu 2013), je etwa 20 % der Patienten weisen ein UICC-Stadium III oder IV (je 30 % ein Stadium I oder II) auf

(Dürr o.A.) und bei etwa 10 % der Patienten sind Metastasen nachweisbar (Fletcher 2002). Bei jeder Weichteilgewebeschwellung mit tiefer Lokalisation, einer Größe von > 5 cm oder rasch zunehmender Größe, ob schmerzhaft oder schmerzfrei, sollte daher von einer Malignität ausgegangen werden (ESMO 2014; Fletcher 2002; Fletcher 2013; Grimer 2010; Oniscu 2013). Basis einer rationellen Diagnostik bei Weichteiltumoren mit Verdacht auf Malignität sind neben der klinischen Präsentation auch ausführliche Informationen zu radiologischen und histologischen Besonderheiten (Oniscu 2013).

Die deutschen Leitlinien empfehlen folgenden Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf WTS (AWMF 2002; DGHO 2011):

- Basisdiagnostik
 - allgemeine, einschl. familiärer Anamnese sowie spezielle Tumoranamnese
 - klinische Untersuchung
 - Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen im Bereich der Tumorlokalisation, evtl. Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT)
 - Basislabordiagnostik
- spezielle Tumordiagnostik
 - lokal (apparative Untersuchung des lokalen Tumors) mittels MRT, Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) bzw. Angiographie zur Darstellung der Tumorgefäße
 - lokoregional (Detektion von Lymphknotenmetastasen im Abstromgebiet) mittels Sonographie und evtl. CT und / oder MRT
 - extraregional (apparative Untersuchung tumorrelevanter Organe), z. B. Thorax mittels Röntgenuntersuchung oder CT, Abdomen mittels Sonographie oder CT, Brust mittels Mammographie, Schilddrüse mittels Sonographie oder Szintigraphie, sowie spezielle endoskopische Diagnostik
 - systemisch (Ausbreitungsdiagnostik) mittels Skelettszintigraphie, PET und spezieller Tumorlabordiagnostik
- interdisziplinäre Tumorkonferenz
- Biopsie

In Ergänzung der nicht-invasiven Diagnostik ist die Untersuchung einer Gewebeprobe (Biopsie) zur Gewährleistung einer zuverlässigeren histopathologischen Beurteilung insbesondere von Art und Dignität eines Tumors indiziert (AWMF 2002; DGHO 2011; Fletcher 2002).

Behandlung

Die Behandlungsstrategie beim WTS (kurativ oder palliativ) wird von Tumorstadium und den Prognosefaktoren bestimmt. Generell gilt eine Prognose als umso günstiger, je früher ein WTS diagnostiziert wird. Neben einem zeitnahen Therapiebeginn ist darüber hinaus die Behandlung in spezialisierten, interdisziplinär arbeitenden Zentren mit einer hohen Zahl an

WTS-Patienten entscheidend zur Verbesserung der Überlebensrate (ESMO 2014; Gutierrez 2007). Insbesondere Patienten mit großen (> 10 cm), hochmalignen Tumoren oder Tumoren im Bereich des Körperstamms oder Retroperitoneums sollten ausschließlich in Zentren mit hohen Fallzahlen versorgt werden (Gutierrez 2007).

Eine optimale Therapie verfolgt zwei Ziele, zum einen die lokoregionale Tumorkontrolle und zum anderen die Prävention bzw. Therapie einer Fernmetastasierung (DGHO 2011). Im Vordergrund stehen dabei in erster Linie das Langzeitüberleben und der maximale Funktionserhalt (Grimer 2010). Als Behandlungsoptionen kommen operative Therapie (Resektion oder Amputation) und nichtoperative Therapie (Strahlentherapie, Chemotherapie) in Betracht (AWMF 2002; DGHO 2011; ESMO 2014; Grimer 2010).

Fortgeschrittenes WTS

Die Wahl der besten Behandlungsstrategie beim fortgeschrittenen oder metastasierten WTS sollte aufgrund der komplexen klinischen und histopathologischen Präsentation grundsätzlich im multidisziplinären Rahmen getroffen werden (ESMO 2014; Grimer 2010; Linch 2014). Vielfach kommt lediglich eine palliative Therapie infrage mit dem obersten Ziel der Erhaltung der Lebensqualität (Schmerzlinderung, Funktionserhalt) (AWMF 2002; Grimer 2010; Linch 2014). Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln Fernmetastasen und sterben innerhalb eines Jahres nach deren Diagnose (Casali 2015; Grimer 2010; Reichardt 2006).

Zur Behandlung der in diesem Dossier dargestellten Zielpopulation mit chemotherapeutisch vorbehandeltem, nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom kommt in erster Linie die systemische Chemotherapie als Behandlungsoption in Betracht (ESMO 2014). In Deutschland sind im Anwendungsgebiet von Eribulin folgende Wirkstoffe zugelassen: Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin.

Empfohlenes Erstlinientherapeutikum ist das Anthrazyklin Doxorubicin in Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid bei einer Reihe von WTS-Subtypen, zu denen auch das Liposarkom zählt. Neben der Erstlinientherapie mit Doxorubicin ist auch eine Erstlinientherapie mit Epirubicin, einem weiteren Anthrazyklin, das in Monotherapie oder Kombination als Erstlinientherapeutikum zugelassen ist, möglich (DGHO 2011; ESMO 2014; Grimer 2010; Linch 2014).

Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Doxorubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid oder bei Kontraindikation gegen eine anthrazyklinbasierte Therapie sind weitere Behandlungsoptionen begrenzt, eine allgemein akzeptierte Standardtherapie nach der Erstlinientherapie existiert bisher nicht (Grimer 2010; Sharma 2013). Für Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Eribulin - d. h. erwachsene 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 - listen die internationalen Leitlinien folgende Wirkstoffe auf: Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016).

Dacarbazin wird in der zweiten oder in späteren Behandlungslinien eingesetzt (Grimer 2010; Leahy 2012; Sharma 2013). Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer klinischen Phase 2-Studie abgebildet, in der 113 Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem WTS Dacarbazin entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Gemcitabin erhielten (García-del-Muro 2011). Der seit Jahrzehnten allgemein anerkannte Status von Dacarbazin als zweckmäßige Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten WTS nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid wurde durch die mit den Gesundheitsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) abgestimmte Aufnahme von Dacarbazin als Vergleichstherapie in hochwertigen, multinational durchgeführten pivotalen RCT durch umfassende hochwertige Evidenz abgesichert (Demetri 2015; Schöffski 2016).

Ifosfamid kommt bei Nichtansprechen auf Doxorubicin als Zweitlinien- und bei Doxorubicin-Kontraindikation auch als Erstlinientherapeutikum in Betracht (ESMO 2014; Grimer 2010). Eine randomisierte Phase 2-Studie untersuchte das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von zwei unterschiedlichen Dosierungsregimen von Ifosfamid in der Erst- und Zweitlinientherapie an 182 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem WTS (van Oosterom 2002). Die deutsche Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Ifosfamid im Rahmen möglicher Therapiealgorithmen mit dem Hinweis, dass die Reihenfolge der gelisteten Substanzen / Kombinationen keine Therapiesequenzen präjudiziert (DGHO 2011).

Trabectedin ist als Zweit- oder Drittlinientherapeutikum bei fortgeschrittenem WTS europaweit zugelassen (ESMO 2014). Die Wirksamkeit wurde insbesondere in der Behandlung von Leiomyosarkom und Liposarkom nachgewiesen (Demetri 2009). In einer jüngst publizierten randomisierten Phase 3-Studie an 518 Patienten mit metastasiertem Liposarkom oder Leiomyosarkom, die in der Mehrzahl mit zwei verschiedenen Chemotherapieregimen vorbehandelt worden waren, wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin im Vergleich zu Dacarbazin dargestellt (Demetri 2015).

Es gibt keine explizite Empfehlung für einen konkreten, nach Therapielinien differenzierten Therapiealgorithmus für die 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. Vielmehr stimmen die Leitlinien betreffend der einzusetzenden Wirkstoffe im Anwendungsgebiet des vorbehandelten Liposarkoms nahezu vollständig überein (DGHO 2011; ESMO 2014; NCCN 2016).

Charakterisierung der Zielpopulation

Eribulin (Halaven[®]), ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik, ist gemäß Fachinformation ebenfalls angezeigt 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 (Eisai Europe 2016). Die Zielpopulation wird in einer pivotalen multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase 3-Studie zur Beurteilung

von Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Leiomyosarkom oder Liposarkom abgebildet (Eisai 2015).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung und der begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten besteht ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen für Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit durch hochwertige Evidenz aus RCT belegt ist. Dabei sollte neben einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) als einem herausragenden Therapieziel auch ein vorhersehbares und beherrschbares Sicherheitsprofil sowie der Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Sharma et al. kommen in ihrem systematischen Review zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz aus RCT für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen WTS ab der 2. Behandlungslinie stark limitiert ist; lediglich sechs RCT, davon nur eine Phase 3- und fünf Phase 2-Studien, konnten identifiziert werden (Sharma 2013). Sharma und Kollegen stellen in ihrem Review ebenfalls fest, dass nur in einem RCT überhaupt ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (GEIS Studie), wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich hierbei um eine Phase 2-Studie handelt, deren primärer Endpunkt nicht der Nachweis einer Verbesserung des Gesamtüberlebens war. Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, bedarf es einer speziell für diesen Zweck ausgelegten Phase 3-Studie. Dies entspricht der Schlussfolgerung, die die Autoren der Originalpublikation zur GEIS Studie selbst ziehen (García-del-Muro 2011; Sharma 2013). Erst seit kurzem liegen Ergebnisse aus zwei weiteren hochwertigen, multinational durchgeführten pivotalen RCT vor, die diese Evidenzlage zumindest für die Subtypen Liposarkom und Leiomyosarkom deutlich verbessern (Demetri 2015; Schöffski 2016).

Dennoch sind sowohl die Behandlungsalternativen als auch die Evidenzlage zur Behandlung von WTS, weiterhin sehr begrenzt, insbesondere für das Liposarkom, das eine Orphan Disease repräsentiert. Daher besteht ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen für Patienten mit dieser seltenen, im fortgeschrittenen Stadium fast ausschließlich nur noch palliativ behandelbaren Tumorerkrankung.

Eribulin kann diesen Bedarf insofern decken, als es das erste Präparat ist, für das im direkten Vergleich mit einer im Anwendungsgebiet fest etablierten Therapie ein klinisch hochrelevanter Überlebensvorteil nachgewiesen wurde. In der pivotalen klinischen Phase 3-Studie (Studie 309) an chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit progredientem Liposarkom konnte für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikant und klinisch relevant bessere Wirksamkeit bezogen auf das Gesamtüberleben als dem primären Endpunkt (15,6 Monate in der Eribulin-Gruppe vs. 8,4 Monate in der Dacarbazin-Gruppe, HR 0,51 [0,35; 0,75]) nachgewiesen werden. 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 (Eisai 2015; EMA 2016b; Schöffski 2016).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zu Prävalenz und Inzidenz des WTS in Deutschland ist aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung stark begrenzt. Dies gilt ebenfalls für die Datenlage zum Liposarkom, das mit einem Anteil von 10 - 15% an allen WTS einen der größten histologischen Subtypen des WTS darstellt (DGHO 2011). Dies muss bei der weitergehenden Abschätzung von Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt werden.

Prävalenz

Für die Prävalenz des WTS und damit auch des Liposarkoms in Deutschland liegen keine verlässlichen Daten vor. Dementsprechend liegen auch keine Daten zur Abschätzung der Anzahl der erwachsenen Patienten in Deutschland mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben, vor. Es ist jedoch möglich, die Prävalenz unter Verwendung der Jahresinzidenz bei insgesamt akzeptabler Unsicherheit zu schätzen. Für Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem WTS wird eine mediane Überlebenszeit von etwa 12 bis 14 Monaten, also ungefähr einem Jahr, angegeben (Judson 2014; Reichardt 2006). Aus den Daten kann dabei nicht geschlossen werden, dass die Prognose für das Liposarkom deutlich von der Prognose der WTS abweicht, so dass auch bei Patienten mit nicht

resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom von einer medianen Überlebenszeit von ungefähr einem Jahr ausgegangen werden kann. Bei einer medianen Überlebenszeit von etwa einem Jahr kann die Jahresinzidenz direkt als Schätzer für die Prävalenz verwendet werden und bedarf keiner weiteren Adjustierung. Auch neuere hochwertige, multinational durchgeführte pivotale RCT (Demetri 2015; van der Graaf 2012) weisen eine ähnliche mediane Überlebenszeit für Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem WTS auf, so dass diese Herangehensweise auch zur Abschätzung der Prävalenz zum aktuellen Zeitpunkt und in absehbarer Zukunft geeignet ist.

Inzidenz

Die Darstellung der Inzidenz, die auch maßgeblich für die Prävalenz ist, erfolgt in zwei Schritten. Zunächst wird die Inzidenz des WTS in Deutschland dargestellt. Anschließend wird die Inzidenz für das Liposarkom auf Basis der Inzidenz für die WTS geschätzt.

Inzidenz des WTS

Die Inzidenz der WTS wird für Gesamteuropa auf 4 – 5 pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt (ESMO 2014; Stiller 2013). Für Deutschland liegen die Zahlen mit 2,9 – 3,5 Patienten pro 100.000 Einwohner bei Frauen und 3,4 – 4,3 Patienten pro 100.000 Einwohner bei Männern basierend auf der Inzidenz der Jahre 2005 bis 2012 etwas niedriger (RKI 2015). Da das WTS in vielen Fällen nach wie vor fehldiagnostiziert wird, dürften die in der Literatur dargestellten Zahlen die tatsächliche Inzidenz jedoch unterschätzen (Schöffski 2014).

Eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) ergab für Männer und Frauen mit der ICD-10-Code C49 „Bösartige Neubildungen des sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe“ für den Zeitraum von 2005 – 2012 in der Altersgruppen 15 bis 85+ Jahre die in der nachfolgenden Tabelle 3-D dargestellten Inzidenzzahlen für Deutschland (RKI 2015). Da das Anwendungsgebiet von Eribulin auf erwachsene Patienten beschränkt ist, stellt die Berücksichtigung der Inzidenzdaten für Patienten ab 15 Jahren eine Überschätzung der Patientenzahlen dar.

Tabelle 3-D: Inzidenz der WTS (C49) in Deutschland (Alter 15 - 85+ Jahre)

Jahr	Fallzahlen		Rohe Rate *		Altersstandardisierte Rate **	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich
2005	1.069	1.165	2.9	3.4	2.0	2.5
2006	1.112	1.318	3.1	3.8	2.0	2.8
2007	1.168	1.282	3.2	3.7	2.1	2.7
2008	1.251	1.368	3.4	4.0	2.2	2.7
2009	1.282	1.443	3.5	4.2	2.3	2.9
2010	1.201	1.436	3.3	4.2	2.0	2.8
2011	1.209	1.438	3.4	4.3	2.1	2.8
2012	1.119	1.376	3.1	4.1	1.9	2.7
* pro 100.000 Einwohner; # Europa-Standard (RKI 2015), modifiziert						

Über die gesamte Beobachtungszeit wiesen Männer eine höhere Inzidenz auf als Frauen bei insgesamt nur geringfügig veränderten Werten. Die absoluten Fallzahlen fielen für beide Gruppen im Jahr 2009 am höchsten aus und sind seitdem leicht rückläufig (RKI 2015). Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz pro 100.000 Personen kontinuierlich an mit Werten von 0,6 – 1,3 in den Altersgruppen bis 29 Jahre bis zu 10,8 – 13,3 in der Altersgruppe 85+ Jahre (Abbildung 1). Diese Feststellungen entsprechen den bekannten und oben dargestellten alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten des WTS.

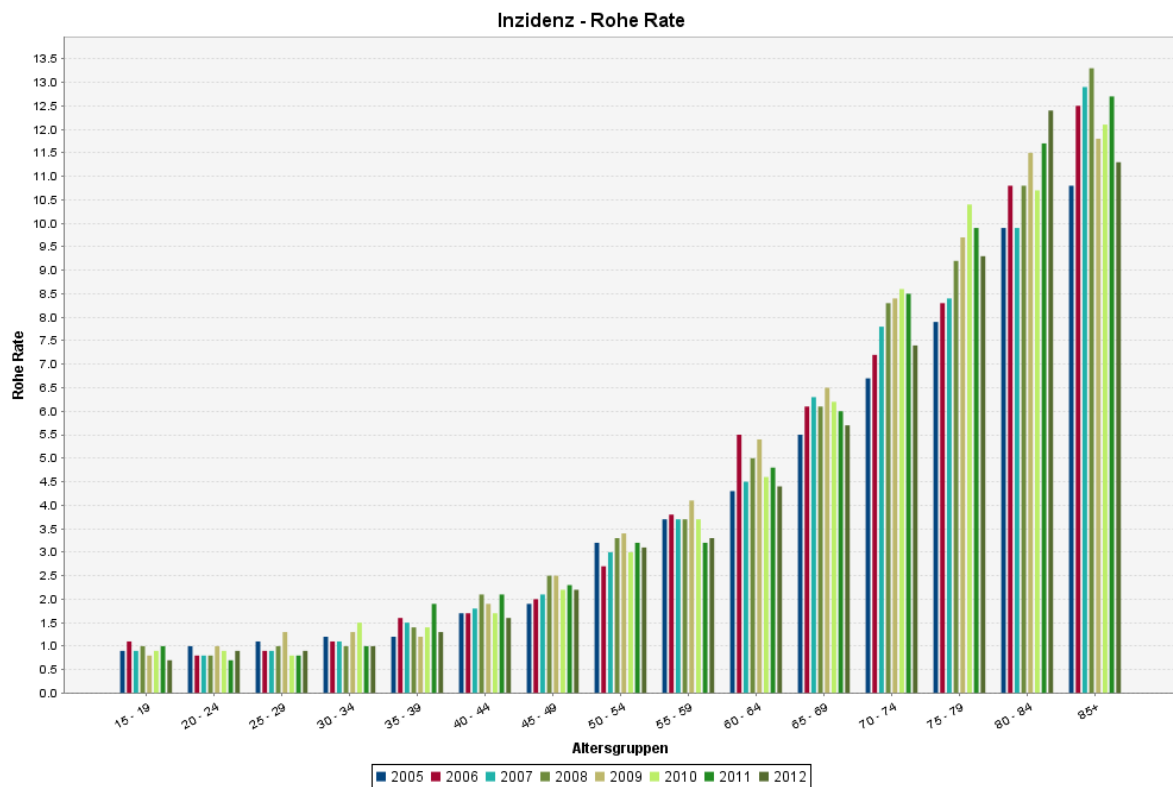


Abbildung 1: Inzidenzrate pro 100.000 Personen der WTS (C49) in Deutschland, stratifiziert nach Alter

Quelle: (RKI 2015)

Inzidenz des Liposarkoms

Gemäß der aktuell gültigen Leitlinie der DGHO beläuft sich der Anteil von Patienten mit Liposarkom auf 10 - 15 % aller Patienten mit Weichteilsarkom (DGHO 2011). Spezifische Daten zur Inzidenz des Liposarkoms liegen nicht vor. Jedoch kann der Anteil der Patienten mit Liposarkom auf Basis der Inzidenz des WTS geschätzt werden.

Tabelle 3-E: Anteil der Patienten mit Liposarkom in Deutschland (Alter 15 - 85+ Jahre)

Jahr	Fallzahlen (gemäß RKI)		Liposarkom	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
2005	1.069	1.165	107 – 160	117 – 175
2006	1.112	1.318	111 – 167	132 – 198
2007	1.168	1.282	117 – 175	128 – 192
2008	1.251	1.368	125 – 188	137 – 205
2009	1.282	1.443	128 – 192	144 – 216
2010	1.201	1.436	121 – 180	144 – 215
2011	1.209	1.438	121 – 182	144 – 216
2012	1.119	1.376	112 – 168	138 – 206
(RKI 2015)				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Betrachtet man die stabilen Inzidenzzahlen für das WTS des RKI (RKI 2015) sowie die ebenfalls nur geringe Schwankungsbreite der Gesamtbevölkerung in den vergangenen Jahren in Deutschland (Destatis 2013), sind für das WTS keine wesentlichen Veränderungen hinsichtlich Inzidenz (und Prävalenz) zu erwarten. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass die Anzahl der betroffenen Patienten in den kommenden fünf Jahren nahezu konstant bleibt.

In Tabelle 3-F wurde basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes für die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung sowie den aktuellsten verfügbaren Inzidenzraten des RKI für das Jahr 2012 die zu erwartende Entwicklung der inzidenten Fälle des Weichteilsarkoms für die Jahre 2016 bis 2021 berechnet. Da in den kommenden Jahren nicht von einer grundlegenden Änderung der Altersstruktur in Deutschland auszugehen ist, wurde zur Berechnung der Inzidenz für die Jahre 2016 bis 2021 die geschlechtsspezifische rohe Rate von 2012 verwendet.

Tabelle 3-F: Entwicklung der Inzidenz des Weichteilsarkoms (C49) in Deutschland im Zeitraum zwischen 2016 und 2021

Jahr	Frauen				Männer			
	Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
2016	36.269	36.303	1.124	1.125	34.632	34.689	1.420	1.422
2017	36.269	36.339	1.124	1.127	34.700	34.806	1.423	1.427
2018	36.252	36.360	1.124	1.127	34.727	34.881	1.424	1.430
2019	36.211	36.352	1.123	1.127	34.721	34.931	1.424	1.432
2020	36.141	36.326	1.120	1.126	34.682	34.946	1.422	1.433
2021	36.043	36.263	1.117	1.124	34.610	34.921	1.419	1.432
Max.: Maximum; Min.: Minimum; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze ¹ Statistisches Bundesamt, Variante G1_L1_W1 (Min.) bzw. G1_L1_W2 (Max.), Bevölkerung ab 15 Jahren ² Eigene Berechnungen: Minimum: Inzidenz Frauen = (Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 (UG Bevölkerungsvorausberechnung Variante G1_L1_W1)*3,1)/100; Inzidenz Männer = (Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 (UG Bevölkerungsvorausberechnung Variante G1_L1_W1)*4,1)/100. Maximum: Inzidenz Frauen = (Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 (OG Bevölkerungsvorausberechnung Variante G1_L1_W2)*3,1)/100; Inzidenz Männer = (Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 (OG Bevölkerungsvorausberechnung Variante G1_L1_W2)*4,1)/100								

Analog zur Berechnung des Anteils der Patienten mit Liposarkom auf Basis der Fallzahlen des RKI kann auch die Anzahl der Patienten mit Liposarkom unter den Neuerkrankungen in den nächsten 5 Jahren geschätzt werden. Es ist dabei ebenfalls davon auszugehen, dass sich der Anteil der Patienten mit Liposarkom an den WTS in den nächsten Jahren nicht grundlegend ändert.

Tabelle 3-G: Entwicklung der Anzahl der Neuerkrankungen an Liposarkom in Deutschland im Zeitraum zwischen 2016 und 2021

Jahr	Frauen		Männer	
	Anzahl der Neuerkrankungen WTS ¹	Anzahl der Neuerkrankungen Liposarkome ²	Anzahl der Neuerkrankungen WTS ¹	Anzahl der Neuerkrankungen Liposarkome ²
2016	1.124 - 1.125	112 - 169	1.420 - 1.422	142 - 213
2017	1.124 - 1.127	112 - 169	1.423 - 1.427	142 - 214
2018	1.124 - 1.127	112 - 169	1.424 - 1.430	142 - 215
2019	1.123 - 1.127	112 - 169	1.424 - 1.432	142 - 215
2020	1.120 - 1.126	112 - 169	1.422 - 1.433	142 - 215
2021	1.117 - 1.124	112 - 169	1.419 - 1.432	142 - 215
Max.: Maximum; Min.: Minimum; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome				
¹ Basierend auf der Berechnung in Tabelle 3-F				
² Eigene Berechnungen, basierend auf der Annahme, dass 10 - 15 % aller Patienten mit WTS ein Liposarkom haben; kaufmännisch gerundet				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Eribulin (Halaven [®])	UG: 32 - 81 OG: 117 - 176	UG: 28 - 70 OG: 102 - 153
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation zu Halaven[®] umfasst die für dieses Dossier relevante Zielpopulation erwachsene 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. Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt basierend hierauf in mehreren Schritten. Im ersten Schritt wird der Anteil der Patienten mit Liposarkom an allen Patienten mit ICD-10-Code C49 „Bösartige Neubildungen des sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe“ bestimmt. Im zweiten Schritt wird von diesen Patienten der Anteil der Patienten mit nicht resezierbarer, fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ermittelt. Im dritten Schritt wird dann der Anteil der Patienten abgeschätzt, die bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden. Im vierten und letzten Schritt erfolgt abschließend auf Basis der zuvor identifizierten Patientenzahlen die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Grundlage für die Berechnung sind die im Abschnitt 3.2.3 dargestellten Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz des Liposarkoms in Deutschland.

1. Bestimmung des Anteils der Patienten mit Liposarkom

Basierend auf den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland für das Jahr 2016 insgesamt 81.478.000 (41.461.000 Frauen und 40.118.000 Männer) bis 81.579.000 (41.420.000 Frauen und 40.058.000 Männer). Das Anwendungsgebiet von Eribulin ist auf den Einsatz bei erwachsenen Patienten begrenzt. Dem folgend wäre die Grundgesamtheit der Bevölkerung in Deutschland auf Personen ab 18 Jahren zu begrenzen. Um mit den in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Inzidenzzahlen des RKI kongruent zu sein, wird die für die Berechnung der relevanten Grundgesamtheit der Bevölkerung in Deutschland mit Personen ab 15 Jahren gerechnet. Den ausführlichen Berechnungen in Tabelle 3-E folgend ergeben sich für 2016 Patientenzahlen in Höhe von

1.124 bis 1.125 für Frauen bzw. 1.420 bis 1.422 für Männer. Insgesamt resultiert hieraus eine Patientenzahl von 2.544 bis 2.547 Patienten.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, beläuft sich gemäß der aktuell gültigen Leitlinie der DGHO der Anteil von Patienten mit Liposarkom an allen Patienten mit WTS auf 10 - 15 % (DGHO 2011).

Angewendet auf die geschätzte Patientenzahl von 2.544 bis 2.547 Patienten mit WTS ist aktuell von einer Anzahl von 254 bis 382 Patienten mit Liposarkom auszugehen.

2. Bestimmung des Anteils von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom

Betreffend den Anteil von Patienten mit einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkom finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Sharma et al. nennen in ihrem systematischen Review aus dem Jahr 2013 einen Anteil von 50 % an Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Weichteilsarkom (Sharma 2013).

Andere Quellen gehen davon aus, dass bei Diagnosestellung bereits 10 % der Weichteilsarkome metastasiert sind (Reichardt 2006). Weitere 20 - 40% aller Patienten mit Weichteilsarkom entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Metastasen (Misra 2009). Für den Anteil von Patienten mit Lokal- oder Fernrezidiven nennt die Literatur einen Anteil von 30 % aller Patienten mit Weichteilsarkom (Misra 2009).

Auf Basis dieser Publikationen von Reichardt et al. und Misra et al. kann eine Spannbreite von 30 % bis 50 % für die Metastasierungsrate angenommen werden; dabei wird die Untergrenze der Metastasierungsrate durch die 10 % der Patienten mit Metastasierung bei Diagnosestellung und die Untergrenze der 20 % - 40 % der Patienten, die im Laufe ihrer Erkrankung Metastasen ausbilden, bestimmt. Die Obergrenze kann zum einen analog zur Untergrenze bestimmt werden oder anhand des Ergebnisses des systematischen Reviews von Sharma et al., der ebenfalls eine Metastasierungsrate von 50 % benennt (Misra 2009; Reichardt 2006; Sharma 2013).

Angewendet auf die geschätzte Patientenzahl von 254 bis 382 Patienten mit Liposarkom entspricht dies einer geschätzten Patientenzahl von 76 bis 191 Patienten mit einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom.

3. Bestimmung des Anteils von Patienten, die bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden

Auswertungen des DaVinci Datamonitor von 2010 ergaben, dass 85 % aller Patienten mit einem Weichteilsarkom eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhalten. In der Zweitlinientherapie erhalten noch 50 % dieser chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten eine weitere Chemotherapie (EMA 2010). In der Literatur ließen sich keine aktuelleren Angaben zum Anteil von Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung identifizieren.

Seit 2010 ist mit Pazopanib lediglich ein weiterer Wirkstoff für die Therapie des Weichteilsarkoms in Europa zugelassen worden, wobei das Liposarkom nicht im Anwendungsgebiet von Pazopanib eingeschlossen ist. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich der Anteil an Patienten in den Therapielinien aufgrund der Einführung neuer Wirkstoffe seither entscheidend erhöht hätte.

Angewendet auf die geschätzte Patientenzahl von 76 bis 191 Patienten mit einem nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom ergibt sich somit eine Untergrenze von 32 bzw. eine Obergrenze von 81 Patienten, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden und auch für eine weitere Behandlung in Frage kommen.

4. Anzahl der GKV-Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden

Gemäß den aktuellsten verfügbaren Daten waren 87,01 % der Bevölkerung im Jahr 2015 gesetzlich krankenversichert (GKV-SV 2015).

Die GKV-Zielpopulation für das neue Anwendungsgebiet von Eribulin beläuft sich demnach auf 28 bis 70 Patienten.

Tabelle 3-H: Tabellarische Übersicht der Berechnungsschritte

Population	Anzahl Untergrenze - Obergrenze	Quelle
Bevölkerung Deutschland, Alter ab 15 Jahre (Jahresdurchschnitt 2016)	70.901.000 - 70.992.000	(Destatis 2015), eigene Berechnungen
WTS-Inzidenz 2012, Alter ab 15 Jahre	2.544 - 2.547	(RKI 2015), eigene Berechnungen
Anteil der Patienten mit Liposarkom 10-15 %	255 - 382 Patienten	(DGHO 2011), eigene Berechnungen
Davon nicht resezierbar, fortgeschritten oder metastasiert: ca. 30 – 50 %	76 - 191 Patienten	(Misra 2009; Reichardt 2006; Sharma 2013), eigene Berechnungen
chemotherapeutisch vorbehandelt: ca. 85 % erhalten eine Erstlinientherapie ca. 50 % erhalten eine Zweitlinientherapie	32 - 81 Patienten	(EMA 2010), eigene Berechnungen
Anteil der GKV-Patienten 87,01 %	28 - 70 Patienten	(GKV-SV 2015), eigene Berechnungen
Alle Werte aus eigenen Berechnungen wurden aufgerundet GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome		

Mortalitätsbasierte Validierung der ermittelten zu erwartenden Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation

Zur Validierung der oben dargestellten Abschätzung der Patienten in der GKV-Zielpopulation werden im Folgenden - basierend auf den aktuellsten, verfügbaren Mortalitätsdaten des RKI für den ICD-10-Code C49 „Bösartige Neubildungen des sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe“ - für das Jahr 2012 die Obergrenze der Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt. Dafür wird als Annahme davon ausgegangen, dass sich Patienten, die aufgrund eines Weichteilsarkoms (C49) verstarben, in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ihrer nicht resezierbaren Erkrankung befanden.

Gemäß RKI sind im Jahr 2012 insgesamt 1.168 Patienten an einem Weichteilsarkom (ICD-10-Code C49) verstorben, davon 555 Frauen und 613 Männer. Den oben genannten Angaben der DGHO folgend ist auch hier von einem Anteil an Patienten mit Liposarkom von 10 – 15% auszugehen. Demnach verstarben im Jahr 2012 zwischen 117 und 176 Patienten in Deutschland aufgrund eines nicht resezierbaren, fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms. Dies entspricht 102 bis 153 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Eribulin (Halaven®)	Erwachsene 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.	Erheblicher Zusatznutzen	UG: 28 - 70 OG: 102 - 153
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze			

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 herangezogenen Daten und Angaben sind fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zu WTS. Es wurde keine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.3) erfolgte am 19.10.2015 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zu Weichteilsarkomen liefern. Suchbegriffe waren „Weichteilsarkom/e“, „Liposarkom“, „Leiomyosarkom“, „Soft Tissue Sarcoma/s“, „Liposarcoma“ und „Leiomyosarcoma“.

Hierbei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- European Society for Medical Oncology / European Sarcoma Network Working Group (ESMO), 2014: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<http://www.esmo.org/>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2002: Weichteilsarkome (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-007.html>)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2011: Weichteilsarkome (<https://www.dgho.de/informationen/nachrichten/2011/leitlinie-weichteilsarkome-online>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp).

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum vom 19.10.2015 bis 24.11.2015 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „Klassifikation“, „(Histo)Pathologie“, „fortgeschrittenes (progredientes) WTS“, „metastasiertes WTS“, „inoperables WTS“ oder „Subtypen“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu ermitteln. Die identifizierten Publikationen wurden auf ihre Relevanz überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung,
- Behandlungsoptionen des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, metastasierten WTS und Liposarkom,
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.

Die Daten zur Epidemiologie wurden am 16.11.2015 und am 11.01.2016 auf den Internetseiten des Robert Koch-Instituts (www.rki.de), des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) recherchiert.

Ergänzend hierzu wurde am 23.11.2015 eine Recherche in den Suchmaschinen Google und Google Scholar sowie in der Literaturdatenbank MEDLINE (Suchoberfläche PubMed) durchgeführt. Als Suchbegriffe wurden „soft tissue sarcoma“, „liposarcoma“, „epidemiology“, „incidence“ und „prevalence“ verwendet. Die Recherche erfolgte nicht systematisch. Treffer wurden online gescreent.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2002. *Weichteilsarkome: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO)*. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-007.html>, abgerufen am: 01.12.2015.
2. Bovee J. V. M. G. und Hogendoorn P. C. W. 2010. *Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications*. Virchows Archiv : an international journal of pathology 456 (2), S. 193–199.
3. Casali P. G. 2015. *Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma*. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting 35, S. e629-33.
4. Coindre J.-M. 2006. *Grading of soft tissue sarcomas: review and update*. Archives of pathology & laboratory medicine 130 (10), S. 1448–1453.
5. Costa J., Wesley R. A., Glatstein E. et al. 1984. *The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases*. Cancer 53 (3), S. 530–541.
6. Demetri G. D., Chawla S. P., Mehren M. von et al. 2009. *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), S. 4188–4196.
7. Demetri G. D., Mehren M. von, Jones R. L. et al. 2015. *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*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology (Published online ahead of print at www.jco.org) (8), S. 786–793.

8. 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.
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014. *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie: ICD-O-3*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icdo3/index.htm>, abgerufen am: 01.12.2015.
10. Dürr H. R. o.A. *Weichteilsarkome*. Verfügbar unter: <http://www.tumororthopaedie.org/diagnose.html>, abgerufen am: 01.12.2015.
11. Edge S. B., Byrd D. R., Compton C. C. et al. 2010. *Soft Tissue Sarcoma*, in: American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Hrsg.), *AJCC Cancer Staging Manual*, 7. Aufl. Springer, S. 291–298.
12. Eisai 2015. *Clinical Study Report of study E7389-G000-309: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma*. Data on file.
13. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2016*. Data on file.
14. European Medicines Agency (EMA) 2010. *Minutes from Scientific Advice Procedure No.: EMEA/H/SA/641/3/2010/II*. Data on file.
15. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Anhang II*. Data on file.
16. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
17. 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: 28.07.2015.
18. Fletcher C. und Gronchi A. 2013. *Tumours of soft tissue: Introduction: Epidemiology*, in: Fletcher C. et al. (Hrsg.), *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*, 4. Aufl. IARC Press, Lyon, S. 14–14.
19. Fletcher C., Rydholm A., Singer S. et al. 2002. *Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading*, in: Fletcher C. et al. (Hrsg.), *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press, Lyon, S. 12–18.
20. Fong Y., Coit D. G., Woodruff J. M. et al. 1993. *Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients*. *Annals of surgery* 217 (1), S. 72–77.
21. García-del-Muro X., López-Pousa A., Maurel J. et al. 2011. *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* 29 (29), S. 2528–2533.

22. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) 2015. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung*. Zuletzt aktualisiert: Dezember 2015. Data on file.
23. Grimer R., Judson I., Peake D. et al. 2010. *Guidelines for the management of soft tissue sarcomas*. Sarcoma 2010, S. 506182.
24. Gutierrez J. C., Perez E. A., Moffat F. L. et al. 2007. *Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients*. Annals of surgery 245 (6), S. 952–958.
25. Jones N. B., Iwenofu H., Scharschmidt T. et al. 2012. *Prognostic factors and staging for soft tissue sarcomas: an update*. Surgical oncology clinics of North America 21 (2), S. 187–200.
26. Judson I., Verweij J., Gelderblom H. et al. 2014. *Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial*. The Lancet. Oncology 15 (4), S. 415–423.
27. Kotilingam D., Lev D. C., Lazar A. J. F. et al. 2006. *Staging soft tissue sarcoma: evolution and change*. CA: a cancer journal for clinicians 56 (5), S. 282-91; quiz 314-5.
28. Leahy M., García-del-Muro X., Reichardt P. et al. 2012. *Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 23 (10), S. 2763–2770.
29. Linch M., Miah A. B., Thway K. et al. 2014. *Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies*. Nature reviews. Clinical oncology 11 (4), S. 187–202.
30. Misra A., Mistry N., Grimer R. et al. 2009. *The management of soft tissue sarcoma*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 62, S. 161–174.
31. 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.
32. Oniscu A. und Salter D. 2013. *Pathology of soft tissue tumours*. Orthopaedics: Lower limb 31 (9), S. 452–455.
33. 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&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Liposarkom&title=Liposarkom&search=Disease_Search_Simple](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&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Liposarkom&title=Liposarkom&search=Disease_Search_Simple), abgerufen am: 04.04.2016.
34. 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.
35. Robert Koch-Institut (RKI) 2015. *Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage*. Verfügbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, abgerufen am: 01.12.2015.

36. Russell W. O., Cohen J., Enzinger F. et al. 1977. *A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas*. Cancer 40 (4), S. 1562–1570.
37. 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.
38. Schöffski P., Cornillie J., Wozniak A. et al. 2014. *Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease*. Oncology research and treatment 37 (6), S. 355–362.
39. Sharma S., Takyar S., Manson S. C. et al. 2013. *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), S. 385.
40. Sobin L., Gospodarowicz M. und Wittekind C. 2009. *Soft Tissues: ICD-O C38.1-3, C47-49*, in: Sobin L. et al. (Hrsg.), *UICC International Union Against Cancer. TNM - Classification of Malignant Tumours*, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, S. 157–161.
41. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2013. *Datenreport 2013*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Datenreport.html>, abgerufen am: 04.12.2015.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 08.02.2016.
43. Stiller C. A., Trama A., Serraino D. et al. 2013. *Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project*. European Journal of Cancer 49 (3), S. 684–695.
44. Trojani M., Contesso G., Coindre J.-M. et al. 1984. *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system*. International journal of cancer. Journal international du cancer 33 (1), S. 37–42.
45. van der Graaf W. T., Blay J.-Y., Chawla S. P. et al. 2012. *Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet 379 (9829), S. 1879–1886.
46. van Oosterom A. T., Mouridsen H. T., Nielsen O. S. et al. 2002. *Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients*. European Journal of Cancer 38 (18), S. 2397–2406.
47. van Unnik J. A., Coindre J.-M., Contesso C. et al. 1993. *Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. European Journal of Cancer 29A (15), S. 2089–2093.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Eribulin (Halaven®) 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.</i>				
Eribulin (Halaven®, (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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	21-Tage-Zyklus	17	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin (Detimedac®, (Medac 2015))	„Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	21-Tage-Zyklus	17	1
Ifosfamid (Holoxan®, (Baxter Oncology 2015))	„Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom) Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach	21 bis 28-Tage-Zyklus	13 bis 17	24-h Dauerinfusion: 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemo- therapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie. <i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinations- chemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“			Fraktionierte Applikation: 5
Trabectedin (Yondelis [®] , (Pharma Mar 2015))	„... 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...“	21-Tage- Zyklus	17	1
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Eribulin (Halaven [®] , (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.		
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. bzw.: beziehungsweise; h: Stunde(n); i. v.: intravenös; min: Minute(n); inkl.: inklusive; ggf.: gegebenenfalls; mind.: mindestens; tgl.: täglich; WTS: Weichteilsarkom				
¹ Abgerundet				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungsdauer wird für alle Wirkstoffe bezogen auf ein Jahr dargestellt. Dies entspricht dem Beschluss des G-BA (veröffentlicht im BAnz AT 16.02.2015 B3) im Nutzenbewertungsverfahren von Eribulin für die „Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist“ (G-BA 2012).

Für das neu zugelassene Anwendungsgebiet 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 (sofern sie geeignet war) erhalten haben“, wurde vom G-BA, „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ als ZVT benannt (G-BA 2015). Im vorliegenden Nutzendossier wird die vom G-BA als ZVT genannte „antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“ als Behandlung mit einem der Wirkstoffe Dacarbazin oder Ifosfamid oder Trabectedin umgesetzt (siehe Abschnitt 3.1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Eribulin

Gemäß Fachinformation entspricht das empfohlene Therapieregime für Eribulin 1,23 mg pro m² Körperoberfläche (KOF) (entspricht 1,4 mg pro m² KOF Eribulinmesilat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös (i.v.) gegeben werden sollten (Eisai Europe 2016).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dacarbazin (DTIC)

In Deutschland ist Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie für die Behandlung fortgeschrittener Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter, und damit grundsätzlich im Anwendungsgebiet von Eribulin zugelassen (Medac 2015). Die Leitlinie der DGHO benennt Dacarbazin nach Versagen der Therapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder metastasierte WTS als eine der Standardtherapien und somit als wirksame Therapieoption (DGHO 2011).

Die Wirksamkeit von Dacarbazin nach Versagen von Doxorubicin / Ifosfamid ist bereits in älteren Studien beschrieben worden (DGHO 2011). Eine Übersichtsarbeit geht beispielsweise schon auf das Jahr 1978 zurück (Huber 1978). Die EMA erachtet Dacarbazin ebenfalls als aktive Behandlungsoption und akzeptierte Vergleichstherapie nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder

metastasierte WTS (EMA 2007, 2016). Entsprechende Nennungen erfolgen auch in relevanten, internationalen Leitlinien (ESMO 2014; NCCN 2016).

Die Leitlinie des NCCN empfiehlt in Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Literatur die Monotherapie mit Dacarbazin (Buesa 1991; García-del-Muro 2011; NCCN 2016; Riedel 2012).

In der Fachinformation von Dacarbazin wird kein Therapieregime für die Monotherapie des fortgeschrittenen WTS benannt. Die Gesundheitsbehörden EMA und FDA stimmen der Aufnahme von Dacarbazin als Vergleichstherapie in hochwertigen, multinational durchgeführten pivotalen RCTs der Evidenzstufe Ib, (Demetri 2015; Schöffski 2016) zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten WTS nach Versagen der Standardtherapie als Monotherapeutikum zu. Die in den WTS-Studien angewandten Dacarbazin-Monotherapie-Regime umfassen die Gaben: 850 mg, 1.000 mg und 1.200 mg pro m² KOF an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus (Schöffski 2016), sowie 1.000 mg pro m² KOF an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus (Demetri 2015). Dementsprechend wird im vorliegenden Dossierabschnitt 3.3 die Dacarbazin-Monotherapie als Spanne von 850 mg bis 1.200 mg pro m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus dargestellt.

Ifosfamid

Ifosfamid ist gemäß gültiger Fachinformation in Deutschland für die Einzel- oder Kombinationschemotherapie des WTS inkl. Liposarkom nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie zugelassen (bei Osteosarkom und Rhabdomyosarkom nach Versagen der Standardtherapien) (Baxter Oncology 2015).

Laut Fachinformation ist die „gebräuchlichste Dosierung in der Monotherapie bei Erwachsenen [...] die fraktionierte Applikation. Bei der fraktionierten Applikation [...] wird in der Regel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,2 – 2,4 g Ifosfamid / m² Körperoberfläche (bis zu 60 mg / kg Körpergewicht) i. v. verabreicht. Holoxan [Ifosfamid] kann auch in einer hohen Einzeldosis, meist in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion, gegeben werden. Hier liegt die Dosierung im Allgemeinen bei 5 g / m² Körperoberfläche (125 mg / kg Körpergewicht) und sollte 8 g / m² Körperoberfläche (200 mg / kg Körpergewicht) pro Zyklus nicht überschreiten.“ (Baxter Oncology 2015). In beiden Fällen sollen die Therapiezyklen alle 3 – 4 Wochen wiederholt werden, wobei die Intervalle zwischen den Zyklen u. a. vom Blutbild und der Erholung von eventuellen Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen abhängen (Baxter Oncology 2015).

Auch ist zu beachten, dass Ifosfamid laut Fachinformation grundsätzlich zusammen mit dem Zytoprotektor Mesna verabreicht werden soll (Baxter Oncology 2015). Die hierdurch anfallenden zusätzlichen GKV-relevanten Kosten werden im Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Trabectedin

Trabectedin ist in Deutschland u.a. „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“ zugelassen, wobei

sich die „Wirksamkeitsdaten [...] vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom“ beziehen. „Für die Behandlung des Weichteilsarkoms beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg / m² Körperoberfläche, gegeben als intravenöse Infusion über 24 Stunden mit einem dreiwöchigen Intervall zwischen den Therapiezyklen“ (Pharma Mar 2015).

Gemäß Fachinformation müssen alle Patienten 30 Minuten vor einer Trabectedin-Infusion intravenös Kortikosteroide, wie z. B. 20 mg Dexamethason erhalten. Die hierdurch anfallenden zusätzlichen GKV-relevanten Kosten dieser Infusion werden im Abschnitt 3.3.4 dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
<i>Eribulin (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.</i>			
Eribulin (Halaven®, (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	21-Tage-Zyklus	34
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Dacarbazin (Detimedac®, (Medac 2015))	„Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	21-Tage-Zyklus	17
Ifosfamid (Holoxan®, (Baxter Oncology 2015))	„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. <i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“	21 bis 28-Tage-Zyklus	24-h Dauerinfusion: 13 bis 17
			Fraktionierte Applikation: 65 bis 85
Trabectedin (Yondelis®, (Pharma Mar 2015))	„... 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...“	21-Tage-Zyklus	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen			
Eribulin (Halaven [®] , (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde(n); inkl.: inklusive; WTS: Weichteilsarkom			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Eribulin (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.</i>				
Eribulin (Halaven®, (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	34	2,32 mg	78,88 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin (Detimedac®, (Medac 2015))	„Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	17	1.606,5 mg bis 2.268 mg	27.310,5 mg bis 38.556 mg
Ifosfamid (Holoxan®, (Baxter Oncology 2015))	„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.“	24-h Dauerinfusion: 13 bis 17 Tage	9.450 mg bis 15.120 mg	13 Tage 122.850 mg bis 196.560 mg
				17 Tage 160.650 mg bis 257.040 mg
		Fraktionierte Applikation: 65 bis 85 Tage	2.268 mg bis 4.536 mg	65 Tage 147.420 mg bis 294.840 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	<i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“			85 Tage 192.780 mg bis 385.560 mg
Trabectedin (Yondelis [®] , (Pharma Mar 2015))	„...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.“	17	2,835 mg	48,195 mg
bzw.: beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde(n); inkl.: inklusive; mg: Milligramm; WTS: Weichteilsarkom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Eribulin und alle Vergleichstherapien basieren die in den gültigen Fachinformationen spezifischen Dosierungen auf der Körperoberfläche des Patienten. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie für die Zielpopulation / Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen laut Fachinformation und gängigen Therapieprotokollen und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die beispielsweise durch Nebenwirkungen oder einen verschlechterten Allgemeinzustand notwendig sein könnten.

Die Berechnungsgrundlage für die durchschnittliche KOF wurde dem Mikrozensus 2013 entnommen (Destatis 2014). Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die

Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Männern und Frauen über 18 Jahren herangezogen: 76,3 kg.

Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Männern und Frauen über 18 Jahren herangezogen: 172 cm.

Mit Hilfe der oben genannten Durchschnittswerte und der „DuBois-Formel“ wurde eine durchschnittliche KOF von 1,89 m² ermittelt:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \frac{\text{Körpergewicht}^{0,425} [\text{kg}] * \text{Körpergröße}^{0,725} [\text{cm}] * 71,84 \left[\frac{\text{m}^2}{\text{kg} * \text{cm}} \right]}{10.000}$$

Alle in Tabelle 3-5 aufgeführten Mengenangaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren auf diesem Referenzwert für die durchschnittliche KOF.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde im Einzelnen wie folgt berechnet:

Zu bewertendes Arzneimittel

Eribulin

Verbrauch pro Gabe: 1,23 mg / m² (KOF) * 1,89 m² = 2,32 mg pro Tag (d)

Verbrauch pro Jahr: 2,32 mg / d * 34 d = 78,88 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die hier dargestellten Mengen richten sich nach den in Tabelle 3-3 dargestellten Dosierungen im Rahmen der einzelnen Therapieregime.

Dacarbazin (DTIC)

Verbrauch pro Gabe 850 mg: 850 mg / m² (KOF) * 1,89 m² = 1.606,5 mg pro Tag (d)

Verbrauch pro Jahr 850 mg: 1.606,5 mg / d * 17 d = 27.310,5 mg

Verbrauch pro Gabe 1.200 mg: 1.200 mg / m² (KOF) * 1,89 m² = 2.268 mg pro Tag (d)

Verbrauch pro Jahr 1.200 mg: 2.268 mg / d * 17 d = 38.556 mg

Ifosfamid

24-Stunden Dauerinfusion

Laut Fachinformation soll Ifosfamid bei 24-h Dauerinfusionen in Dosierungen von 5 g pro m² KOF (125 mg pro kg Körpergewicht) bis maximal 8 g pro m² KOF (200 mg pro kg Körpergewicht) gegeben werden (Baxter Oncology 2015). Basierend auf den für die Berechnungen herangezogenen Durchschnittswerten für Gewicht und KOF errechnet sich die maximale Einzeldosis pro Patient wie folgt:

Maximale Einzeldosis, KOF als Berechnungsgrundlage:

$$8 \text{ g pro m}^2 \text{ KOF} * 1,89 \text{ m}^2 = 15.120 \text{ mg}$$

Maximale Einzeldosis, Körpergewicht als Berechnungsgrundlage:

$$200 \text{ mg pro kg} * 76,3 \text{ kg} = 15.260 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Gabe } 5.000 \text{ mg} = 5.000 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ (KOF)} * 1,89 \text{ m}^2 = 9.450 \text{ mg pro Tag (d)}$$

$$\text{Verbrauch pro Gabe } 8.000 \text{ mg: } 8.000 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ (KOF)} * 1,89 \text{ m}^2 = 15.120 \text{ mg pro Tag (d)}$$

Anwendung alle 28 Tage (13 Behandlungstage im Jahr):

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 13 \text{ d, } 5.000 \text{ mg: } 9.450 \text{ mg} / \text{d} * 13 \text{ d} = 122.850 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 13 \text{ d, } 8.000 \text{ mg: } 15.120 \text{ mg} / \text{d} * 13 \text{ d} = 196.560 \text{ mg}$$

Anwendung alle 21 Tage (17 Behandlungstage im Jahr):

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 17 \text{ d, } 5.000 \text{ mg: } 9.450 \text{ mg} / \text{d} * 17 \text{ d} = 160.650 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 17 \text{ d, } 8.000 \text{ mg: } 15.120 \text{ mg} / \text{d} * 17 \text{ d} = 257.040 \text{ mg}$$

Fraktionierte Applikation

Ifosfamid wird gemäß Fachinformation in Dosierungen zwischen 1.200 mg und 2.400 mg / m² KOF (bis zu 60 mg / kg Körpergewicht) verabreicht (Baxter Oncology 2015).

$$\text{Maximale Einzeldosis} = 60 \text{ mg} / \text{kg Körpergewicht} * 76,3 \text{ kg} = 4.578 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Gabe } 1.200 \text{ mg} = 1200 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ (KOF)} * 1,89 \text{ m}^2 = 2.268 \text{ mg pro Tag (d)}$$

$$\text{Verbrauch pro Gabe } 2.400 \text{ mg: } 2400 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ (KOF)} * 1,89 \text{ m}^2 = 4.536 \text{ mg pro Tag (d)}$$

Anwendung alle 28 Tage (65 Behandlungstage im Jahr):

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 65 \text{ d, } 1.200 \text{ mg: } 2.268 \text{ mg} / \text{d} * 65 \text{ d} = 147.420 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 65 \text{ d, } 2.400 \text{ mg: } 4.536 \text{ mg} / \text{d} * 65 \text{ d} = 294.840 \text{ mg}$$

Anwendung alle 21 Tage (85 Behandlungstage im Jahr):

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 85 \text{ d, } 1.200 \text{ mg: } 2.268 \text{ mg} / \text{d} * 85 \text{ d} = 192.780 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Jahr } 85 \text{ d, } 2.400 \text{ mg: } 4.536 \text{ mg} / \text{d} * 85 \text{ d} = 385.560 \text{ mg}$$

Trabectedin

Trabectedin wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 1,5 mg pro m² KOF verabreicht (Pharma Mar 2015).

$$\text{Verbrauch pro Gabe: } 1,5 \text{ mg} / \text{m}^2 \text{ (KOF)} * 1,89 \text{ m}^2 = 2,835 \text{ mg}$$

$$\text{Verbrauch pro Jahr: } 2,835 \text{ mg} / \text{d} * 17 \text{ d} = 48,195 \text{ mg}$$

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^{1,2}	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Eribulin (HALAVEN [®] , (Eisai Europe 2016)), PZN 8443122	2.429,63 (0,44 mg / ml Injektionslösung 2 ml, 6 St)	2.292,38
Dacarbazin (DETIMEDAC [®] , (Medac 2015)), PZN 4939412	112,13 (500 mg Dacarbazin zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St)	72,78
Dacarbazin (DETIMEDAC [®] , (Medac 2015)), PZN 4939429	213,27 (1000 mg Dacarbazin zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St)	130,71
Dexamethason (DexaGalen [®] injekt (GALENpharma GmbH 2015)), PZN 3103551	80,47 (1 ml Injektionslösung mit 4 mg Dexamethasondihydrogenphosphat (entspricht 3,3 mg Dexamethason), 150 St)	73,70
Ifosfamid (HOLOXAN [®] , (Baxter Oncology 2015)), PZN 81464	135,86 (3 g Ifosfamid Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 St)	118,28
Ifosfamid (IFO-cell [®] , (cell pharm 2014)), PZN 834662	53,84 (5 ml Durchstechflasche mit 1 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St)	46,65
Ifosfamid (IFO-cell [®] , (cell pharm 2014)), PZN 170357	195,93 (25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St)	170,75
Mesna (MESNA-cell [®] (cell pharm 2013)), PZN 3194720	34,26 (4 ml Injektionslösung mit 400 mg Mesna, 10 St)	29,55
Trabectedin (YONDELIS [®] , (Pharma Mar 2015)), PZN 5705001	2.723,46 (1 mg Trabectedin Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 St)	2.467,87
FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück 1: Preis- und Produktstand Lauer-Taxe: 05.04.2016 2: Es wurden nur die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen in Deutschland erhältlichen Packungen, welche für die Berechnung der GKV-relevanten Kosten herangezogen wurden, in der Tabelle dargestellt. Eine vollständige Auflistung der Produkte findet sich hier: (Lauer-Fischer 2016a, 2016b, 2016c, 2016d, 2016e, 2016f)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Kosten von Eribulin (Halaven[®]) und den ZVT erfolgte auf Basis des Apothekenabgabepreises (AAP) oder - soweit zutreffend - auf Basis des gültigen Festbetrags (FB) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2016 gültige fixe Apotheken-Abschlag gemäß § 130 SGB V, Abs. 1 beträgt 1,77 € pro Packung. Sämtliche Herstellerrabatte gemäß § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe entnommen. Alle in Tabelle 3-6 genannten Handelsformen (Wirkstärke und

Packungsgröße), Festbeträge sowie anfallende Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 05.04.2016).

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP - (Apotheken-Abschlag + Herstellerrabatt).

Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nicht berücksichtigt (IQWiG 2015).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Eribulin (Halaven®) 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.</i>				
Eribulin (Halaven®, (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin (Detimedac®, (Medac 2015))	„Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	keine		
Ifosfamid (Holoxan®, (Baxter Oncology 2015))	„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. <i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“	Begleitmedikation Mesna	24-h Dauerinfusion: 1	13 bis 17
			Fraktionierte Applikation: 15	195 bis 255
		Praxisklinische Betreuung 6h [EBM Ziffer 01512]	Fraktionierte Applikation: 5	65 bis 85

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trabectedin (Yondelis [®] , (Pharma Mar 2015))	„...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.“	Prämedikation Dexamethason	1	17
bzw.: beziehungsweise; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; inkl.: inklusive; WTS: Weichteilsarkom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Eribulin

Für Eribulin fallen keine zusätzliche Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dacarbazin

Bei Dacarbazin fallen keine zusätzliche Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen.

Ifosfamid

In der Fachinformation zu Ifosfamid wird darauf hingewiesen, dass Ifosfamid „wegen seiner Urotoxizität [...] grundsätzlich mit Mesna kombiniert“ werden soll. Das Applikationsschema lautet gemäß gültiger Fachinformation von Mesna (Uromitexan[®]) wie folgt:

24-Stunden Dauerinfusion

„Bei einer Ifosfamid (Holoxan[®])-Dauerinfusion hat es sich als zweckmäßig erwiesen, Uromitexan[®] 400 mg nach einer Bolusinjektion (20 %) zum Zeitpunkt Null (Beginn der Infusion Std. „0“) in einer Dosierung bis zu 100 % der jeweiligen Ifosfamid-Dosis der

Dauerinfusion zuzusetzen und den uroprotektiven Schutz nach Beendigung der Ifosfamid-Infusion noch über weitere 6 bis 12 Stunden mit bis zu 50 % der jeweiligen Ifosfamid-Dosis aufrechtzuerhalten.“ (Baxter Oncology 2016). Die in diesem Dossier dargestellte 24-h Dauerinfusion umfasst die Gabe von 5 g – 8 g Ifosfamid pro m^2 KOF i. v. alle 21 bis 28 Tage. Bei einer Gabe von 5 g Ifosfamid pro m^2 KOF entspräche dies einer Gesamtdosis von 170 % der Ifosfamid-Menge an Mesna, demnach 8,5 g pro m^2 KOF. Bei der Gabe von 8 g Ifosfamid pro m^2 KOF ergibt sich eine Gesamtmenge Mesna von 13,6 g pro m^2 KOF pro Zyklus. Bei einer durchschnittlichen KOF von $1,89 m^2$ (siehe Abschnitt 3.3.2) ergibt dies je 16,065 g – 25,704 g Mesna pro Zyklus. Die jährlich benötigte Gesamtmenge Mesna pro Patient beläuft sich somit auf:

Anwendung alle 21 Tage (17 Behandlungstage im Jahr): 273,105 g – 436,968 g

Anwendung alle 28 Tage (13 Behandlungstage im Jahr): 208,845 g – 334,152 g

Da Mesna im Rahmen dieses Therapieschemas als Dauerinfusion gegeben wird und die Patienten während der Verabreichung der Dauerinfusion nach Hause entlassen werden können, fallen keine weiteren Betreuungskosten an.

Fraktionierte Applikation

„Soweit nicht anders verordnet, wird üblicherweise Uromitexan[®] 400 mg bei Erwachsenen in einer Dosis von je 20 % der Oxazaphosphorin- Dosierung zu den Zeitpunkten Null (Gabe des Oxazaphosphorins), nach 4 Stunden und nach 8 Stunden i. v. [als Bolus] appliziert.“ (Baxter Oncology 2016). Die fraktionierte Applikation umfasst die Gabe von 1,2 g – 2,4 g Ifosfamid pro m^2 KOF i. v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 bis 4 Wochen. Eine Gabe von 1,2 g Ifosfamid pro m^2 KOF entspräche somit 3 Gaben Mesna mit je 0,24 g pro m^2 KOF pro Tag. 2,4 g Ifosfamid pro m^2 KOF entsprächen 3 Gaben Mesna mit je 0,48 g pro m^2 KOF pro Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Eine durchschnittliche KOF von $1,89 m^2$ (siehe Abschnitt 3.3.2) ergibt 3 Gaben Mesna mit je 0,4536 g - 0,9072 g pro Tag und einem täglichen Verbrauch von 1,3608 g - 2,7216 g Mesna. Ein Zyklus à 5 Tage entspricht einem Mesna-Verbrauch von 6,804 g - 13,608 g. Die jährlich benötigte Gesamtmenge Mesna pro Patient beläuft sich somit auf:

Anwendung alle 21 Tage: 115,668 g – 231,336 g

Anwendung alle 28 Tage: 88,452 g – 176,904 g

Durch die zeitlich verteilte Gabe von Mesna zu drei Zeitpunkten pro Behandlungstag über einen Gesamtzeitraum von 8 Stunden wird zusätzlich eine praxisklinische Betreuung von 6 Stunden pro Behandlungstag veranschlagt (EBM Ziffer 01512).

Trabectedin

Bei der Therapie mit Trabectedin ist die i. v. Gabe von Kortikosteroiden gemäß Fachinformation vorgeschrieben: „Alle Patienten müssen 30 Minuten vor PLD (in Kombinationstherapie) oder Yondelis (in Monotherapie) eine intravenöse Gabe von

Kortikosteroiden wie z. B. 20 mg Dexamethason erhalten. Dies dient nicht nur der antiemetischen Prophylaxe sondern scheint auch hepatoprotektive Wirkungen zu haben. Weitere Antiemetika können nach Bedarf gegeben werden.“ (Pharma Mar 2015). 17 Behandlungen mit Trabectedin pro Jahr entsprechen einer Gesamtmenge von 340 mg Dexamethason pro Jahr (20 mg Einzeldosis).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Praxisklinische Betreuung 6h [EBM 01512] (KBV 2016)	146,52 (1404 Punkte)
Begleitmedikation Mesna	Die Kosten für Mesna sind abhängig vom gewählten Therapieregime und Packungsgröße und werden in Tabelle 3-9 dargestellt.
Prämedikation Dexamethason	Die Kosten für Dexamethason sind abhängig von der gewählten Packungsgröße und werden in Tabelle 3-9 dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die praxisklinische Betreuung über 6 Stunden sind dem seit 01. April 2016 gültigen EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (KBV 2016).

Zu beiden Wirkstoffen (Mesna und Dexamethason) wurde eine Suche in der Lauer-Taxe (Stand 05.04.2016) durchgeführt, um alle verschreibungspflichtigen Präparate sowie die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung zu identifizieren. Die Ermittlung der Kosten erfolgte mittels der unter 3.3.3 dargestellten Vorgehensweise ausgehend vom AAP. Es wurde ausschließlich die für das jeweilige Therapieregime wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung bzw. Packungskombination für die Berechnung der Zusatzkosten herangezogen (siehe Tabelle 3-6).

Mesna

Laut Fachinformation soll Ifosfamid grundsätzlich mit dem Zytotoxikum Mesna kombiniert verabreicht werden (Baxter Oncology 2015). Dabei richtet sich die applizierte Menge Mesna nach der verabreichten Menge Ifosfamid und dem Therapieregime. Die genauen Dosierungen pro Therapieregime sind im Anschluss an Tabelle 3-7 dargestellt. Bei der Berechnung der

Kosten für Mesna sind die Gesamtmenge pro Jahr und die Gesamtmenge pro einzelner Gabe maßgeblich.

24-Stunden Dauerinfusion

Der Bedarf an Mesna pro Zyklus à 1 Behandlungstag (Dauerinfusion) beträgt 16,065 g – 25,704 g. Dies entspricht einem Verbrauch von 41 – 65 Ampullen à 400 mg Mesna pro Zyklus.

Die jährlich verbrauchte Gesamtmenge Mesna pro Patient beträgt demnach:

Anwendung alle 21 Tage (17 Behandlungstage im Jahr):

$17 \cdot 41$ bis $17 \cdot 65$ Ampullen (à 400 mg) = 697 bis 1.105 Ampullen jährlich.

Anwendung alle 28 Tage (13 Behandlungstage im Jahr):

$13 \cdot 41$ bis $13 \cdot 65$ Ampullen (à 400 mg) = 533 bis 845 Ampullen jährlich

Für die Anwendung alle 21 Tage ergibt sich ein Jahresbedarf von 70 bis 111, für die Anwendung alle 28 Tage ein Jahresbedarf von 54 bis 85 Packungen.

Fraktionierte Applikation

Die Einzeldosis Mesna beträgt 0,4536 g- 0,9072 g dreimal täglich. Dies entspricht einem Verbrauch von 2 bis 3 Ampullen à 400 mg Mesna pro Gabe und somit 6 bis 9 Ampullen pro Behandlungstag. Bei einem Zyklus à 5 Behandlungstagen entspricht dies somit einem Verbrauch von 30 bis 45 Ampullen à 400 mg.

Die jährlich verbrauchte Gesamtmenge Mesna pro Patient beträgt demnach:

Anwendung alle 21 Tage (17 Zyklen im Jahr):

$17 \cdot 30$ bis $17 \cdot 45$ Ampullen (à 400 mg) = 510 bis 765 Ampullen jährlich.

Anwendung alle 28 Tage (13 Zyklen im Jahr):

$13 \cdot 30$ bis $13 \cdot 45$ Ampullen (à 400 mg) = 390 bis 585 Ampullen jährlich

Für die Anwendung alle 21 Tage ergibt sich ein Jahresbedarf von 51 bis 77, für die Anwendung alle 28 Tage ein Jahresbedarf von 39 bis 59 Packungen.

Die über alle Packungsgrößen und Anbieter wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung ist Mesna-Cell® 100 mg / ml 400 mg (PZN 3194720) mit einer Packungsgröße von 10 Ampullen. Die GKV-relevanten Kosten betragen 29,55 € pro Packung.

Dexamethason

Bei der Behandlung mit Trabectedin ist die i. v. Gabe von Kortikosteroiden, z. B. 20 mg Dexamethason vorgeschrieben (Pharma Mar 2015). 17 Behandlungen mit Trabectedin pro Jahr entsprechen einer Gesamtmenge von 340 mg Dexamethason pro Jahr. Eine Auflistung

der wirtschaftlichsten verordnungsfähigen in Deutschland erhältlichen Packungen findet sich in Tabelle 3-6.

DexaGalen[®] injekt 4 mg / ml Dexamethasondihydrogenphosphat (entspricht 3,3 mg Dexamethason) Injektionslösung (PZN 3103551) 150 * 1 ml ist mit 73,70 € die wirtschaftlichste verordnungsfähige in Deutschland erhältliche Packung Dexamethason. Eine Einzeldosis von 20 mg Dexamethason einmal pro Behandlungszyklus, entspricht 7 Ampullen Dexamethason mit je 3,3 mg Wirkstoff.

Bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr entspricht dies 119 Ampullen und somit einer Packung DexaGalen[®] injekt 4mg / ml Dexamethasondihydrogenphosphat (entspricht 3,3 mg Dexamethason) Injektionslösung (PZN 3103551) 150 * 1 ml.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
<i>Eribulin (Halaven[®]) 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.</i>				
Eribulin (Halaven [®] , (Eisai Europe 2016))	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie	keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	(sofern sie geeignet war) erhalten haben.			
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Dacarbazin (Detimedac®, (Medac 2015))	„Weitere Anwendungsgebiete von Detimedac als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind: [...] Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	keine	keine	keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Ifosfamid (Holoxan [®] , (Baxter Oncology 2015))	„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. <i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“	Begleitmedikation Mesna	<u>24-h Dauerinfusion</u> Anwendung alle 28 Tage: 1.595,70 bis 2.511,75	<u>24-h Dauerinfusion</u> Anwendung alle 28 Tage: UG: 44.679,60 bis 175.822,50 OG: 162.761,40 bis 384.297,75
			Anwendung alle 21 Tage: 2.068,50 bis 3.280,05	Anwendung alle 21 Tage: UG: 57.918,00 bis 229.603,50 OG: 210.987,00 bis 501.847,65
			<u>Fraktionierte Applikation</u> Anwendung alle 28 Tage: 1.152,45 bis 1.743,45	<u>Fraktionierte Applikation</u> Anwendung alle 28 Tage: UG: 32.268,60 bis 122.041,50 OG: 117.549,90 bis 266.747,85
			Anwendung alle 21 Tage: 1.507,05 bis 2.275,35	Anwendung alle 21 Tage: UG: 42.197,40 bis 159.274,50 OG: 153.719,10 bis 348.128,55

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Praxisklinische Betreuung 6h [EBM; Ziffer 01512]	<u>Fraktionierte Applikation</u> Anwendung alle 28 Tage: 9.523,80 Anwendung alle 21 Tage: 12.454,20	<u>Fraktionierte Applikation</u> Anwendung alle 28 Tage: UG: 266.666,40 bis 666.666,00 OG: 971.427,60 bis 1.457.141,40 Anwendung alle 21 Tage: UG: 348.717,60 bis 871.794,00 OG: 1.270.328,40 bis 1.905.492,60
Trabectedin (Yondelis®, (Pharma Mar 2015))	„...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 Lipo-sarkom und Leio-myosarkom.“	Prämedikation Dexamethason	73,70	UG: 2.063,60 bis 5.159,00 OG: 7.517,40 bis 11.276,10
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); inkl.: inklusive; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze; WTS: Weichteilsarkom				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel:			
<i>Eribulin (Halaven[®]) 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.</i>			
Eribulin (Halaven [®] , (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	38.970,46	UG: 1.091.172,88 bis 2.727.932,20 OG: 3.974.986,92 bis 5.962.480,38
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Dacarbazin (Detimedac [®] , (Medac 2015))	„Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“	4.444,14 bis 5.681,40	UG: 124.435,92 bis 397.698,00 OG: 453.302,28 bis 869.254,20
Ifosfamid (Holoxan [®] , (Baxter Oncology 2015)) ¹	„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	24-h Dauerinfusion: Alle 28 Tage: 6.035,20 bis 9777,45	24-h Dauerinfusion: Alle 28 Tage: UG: 168.985,60 bis 684.421,50 OG: 615.590,40 bis

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie. <i>Ewing-Sarkom</i> Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“	Alle 21 Tage: 7.874,00 bis 12.781,35	1.495.949,85 Alle 21 Tage: UG: 220.472,00 bis 894.694,50 OG: 803.148,00 bis 1.955.546,55
		Fraktionierte Applikation: Alle 28 Tage: 18.364,45 bis 22.366,00	Fraktionierte Applikation: Alle 28 Tage: UG: 514.204,60 bis 1.565.620,00 OG: 1.873.173,90 bis 3.421.998,00
		Alle 21 Tage: 24.015,05 bis 29.243,30	Alle 21 Tage: UG: 672.421,40 bis 2.047.031,00 OG: 2.449.535,10 bis 4.474.224,90
Trabectedin (Yondelis [®] , (Pharma Mar 2015))	„...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 Leiomyo- sarkom.“	125.935,07	UG: 3.526.181,96 bis 8.815.454,90 OG: 12.845.377,14 bis 19.268.065,71

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Eribulin (Halaven [®] , (Eisai Europe 2016))	Erwachsene 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.	Es besteht keine Abweichung des Behandlungsmodus, da die Zielpopulation vollständig der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); inkl.: inklusive; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze; WTS: Weichteilsarkom			

Zu bewertendes Arzneimittel

Eribulin

Einzeldosis: 2,32 mg entsprechen 3 Ampullen à 2 ml Injektionslösung mit je 0,88 mg Eribulin (0,44 mg / ml). 34 Behandlungstage pro Jahr entsprechen einem Bedarf von 102 Ampullen à 2 ml Injektionslösung.

Die günstigste Packungskombination pro Patient pro Jahr (34 Behandlungstage) entspricht:

17 Packungen [2 ml Injektionslösung mit je 0,88 mg Eribulin, 6 Stk. (PZN 8443122)] à 2.292,38 € = **38.970,46 Euro**

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dacarbazin (DTIC)

850 mg / m² KOF:

Einzeldosis: 1.606,5 mg entsprechen 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg

Die günstigste Packungskombination pro Patient pro Jahr (17 Behandlungstage) entspricht:

34*1.000 mg (PZN 4939429) à 130,71 € = **4.444,14 Euro**

1.200 mg / m² KOF:

Einzeldosis: 2.268 mg entsprechen 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 1 Durchstechflasche à 500 mg Dacarbazin.

Die günstigste Packungskombination pro Patient pro Jahr (17 Behandlungstage) entspricht:

34*1.000 mg (PZN 4939429) à 130,71 € + 17*500 mg (PZN 4939412) à 72,78 € =
5.681,40 Euro

Ifosfamid

24-Stunden Dauerinfusion:

Anwendung alle 28 Tage:

Die günstigste Packungskombination pro Patient bei 13 Behandlungstagen pro Jahr entspricht:

Bei 9.450 mg Einzeldosis:

13*2*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € = **4.439,50 Euro**

Bei 15.120 mg Einzeldosis:

13*(3*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € + 1*5 ml Durchstechflasche mit 1 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 834662) à 46,65 €) = **7.265,70 Euro**

Anwendung alle 21 Tage:

Die günstigste Packungskombination pro Patient bei 13 Behandlungstagen pro Jahr entspricht:

Bei 9.450 mg Einzeldosis:

17*2*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € = **5.805,50 Euro**

Bei 15.120 mg Einzeldosis:

17*(3*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € + 1*5 ml Durchstechflasche mit 1 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 834662) à 46,65 €) = **9.501,30 Euro**

Fraktionierte Applikation:

Anwendung alle 28 Tage:

Die günstigste Packungskombination pro Patient bei 65 Behandlungstagen pro Jahr entspricht:

Bei 2.268 mg Einzeldosis:

65*3 g Ifosfamid Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 St (PZN 81464) à 118,28 € = **7.688,20 Euro**

Bei 4.536 mg Einzeldosis:

65*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € = **11.098,75 Euro**

Anwendung alle 21 Tage:

Die günstigste Packungskombination pro Patient bei 85 Behandlungstagen pro Jahr entspricht:

Bei 2.268 mg Einzeldosis:

85*3 g Ifosfamid Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 1 St (PZN 81464) à 118,28 € = **10.053,80 Euro**

Bei 4.536 mg Einzeldosis:

85*25 ml Durchstechflasche mit 5 g Ifosfamid Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 170357) à 170,75 € = **14.513,75 Euro**

Die Fachinformation von Ifosfamid empfiehlt eine Anwendung alle 21 bis 28 Tage. Daher stellen die beiden dargestellten Fälle jeweils die Ober- bzw. Untergrenze der Jahrestherapiekosten dar.

Trabectedin

Die günstigste Packungskombination bei einer Einzeldosis von 2,835 mg pro Patient bei 17 Behandlungszyklen pro Jahr entspricht:

17*3*1 mg Trabectedin Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 St (PZN 5705001) à 2.467,87 € = **125.861,37 Euro**

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie unter 3.2.1 beschrieben, existiert bisher keine allgemein akzeptierte Standardtherapie nach der Erstlinientherapie mit Doxorubicin oder Epirubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid oder bei Kontraindikation gegen eine anthrazyklinbasierte Therapie (Grimer 2010; Sharma 2013). Auch gibt es keine explizite Empfehlung für einen konkreten, nach Therapielinien differenzierten Therapiealgorithmus für die 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. Belastbares Datenmaterial zur derzeit gegebenen Versorgungssituation konnte nicht eruiert werden. In der Zusammenschau mit der Seltenheit der Erkrankung ist eine seriöse, fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

Die in der Fachinformation für Halaven[®] unter 4.3 aufgeführten Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Stillzeit.

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist mangels geeigneter Daten ebenso nicht möglich.

Insgesamt gibt es im Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Unsicherheit 28 - 153 Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben festgestellt, ist eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und / oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Somit können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche

Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1: Angaben zum genauen Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage, der Lauer-Taxe oder dem Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (PharmNet.Bund) entnommen. Die Recherche erfolgte vom 15.12.2015 bis 16.12.2015 mit einer Aktualisierung am 05.04.2016.

Abschnitt 3.3.2: Die Angaben zum Arzneimittelverbrauch finden sich in den Fachinformationen und wurden direkt dem Fachinfo-Service oder – sofern beim Fachinfo-Service nicht verfügbar – der Herstellerhomepage, der Lauer-Taxe oder dem Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (PharmNet.Bund) entnommen. Die Recherche erfolgte vom 15.12.2015 bis 16.12.2016 mit einer Aktualisierung am 05.04.2016.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben und Festbeträge wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 05.04.2016) entnommen (Lauer-Fischer 2016a, 2016b, 2016c, 2016d, 2016e, 2016f). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf § 130 und § 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Die Recherche erfolgte am 05.04.2016 für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus wurden zur Bestimmung der Kosten der relevante Kostenkatalog (EBM) für ambulante ärztliche Leistungen (KBV 2016) berücksichtigt.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben ergeben sich aus eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Baxter Oncology 2015. *Fachinformation Holoxan®*: Stand Januar 2015. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.
2. Baxter Oncology 2016. *Fachinformation Uromitexan® 400 mg*: Stand Januar 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 06.04.2016.
3. Buesa J. M., Mouridsen H. T., van Oosterom A. T. et al. 1991. *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*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2 (4), S. 307–309.
4. cell pharm 2013. *Fachinformation Mesna-cell®*: Stand Mai 2013. Verfügbar unter: www.cellpharm.com, abgerufen am: 06.04.2016.
5. cell pharm 2014. *Fachinformation IFO-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: Stand März 2014. Verfügbar unter: www.cellpharm.com, abgerufen am: 05.04.2016.
6. Demetri G. D., Mehren M. von, Jones R. L. et al. 2015. *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*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology (Published online ahead of print at www.jco.org) (8), S. 786–793.
7. 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.
8. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung*: Stand Mai 2016. Data on file.
9. European Medicines Agency (EMA) 2007. *EPAR - Scientific Discussion Yondelis, INN-trabectedin*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000773/WC500045836.pdf, abgerufen am: 28.07.2015.
10. European Medicines Agency (EMA) 2016. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
11. 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.
12. GALENpharma GmbH 2015. *Fachinformation DexaGalen® 4 mg injekt: Stand April 2015*. Verfügbar unter: <http://www.galenpharma.de/produkte/dexagalen-injekt/>, abgerufen am: 07.04.2016.
 13. García-del-Muro X., López-Pousa A., Maurel J. et al. 2011. *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), S. 2528–2533.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin: Stand 19.04.2012*. Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 22.12.2015.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-116*. Data on file.
 16. Grimer R., Judson I., Peake D. et al. 2010. *Guidelines for the management of soft tissue sarcomas*. Sarcoma 2010, S. 506182.
 17. Huber H. und Grünewald K. 1978. *Dacarbazine (DTIC) in the therapy of a malignant disease. A review*. Wien Klin Wochenschr. 1978 (90(24)), S. 861–864.
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Allgemeine Methoden: Version 4.2 vom 22.04.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, abgerufen am: 02.05.2016.
 19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2016. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 2. Quartal 2016*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/ebm.php>, abgerufen am: 07.04.2016.
 20. Lauer-Fischer 2016a. *Dacarbazin - Preis- und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 21. Lauer-Fischer 2016b. *Dexamethason zur Injektion - Preis- und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 22. Lauer-Fischer 2016c. *Eribulin - Preis- und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 23. Lauer-Fischer 2016d. *Ifosfamid - Preis- und und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 24. Lauer-Fischer 2016e. *Mesna - Preis- und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 25. Lauer-Fischer 2016f. *Trabectedin - Preis- und Produktstand 05.04.2016*. Data on file.
 26. Medac 2015. *Fachinformation Detimedac®: Stand März 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.

27. 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.
28. Pharma Mar 2015. *Fachinformation Yondelis® 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Stand Dezember 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 05.04.2016.
29. Riedel R. F. 2012. *Systemic Therapy for Advanced Soft Tissue Sarcomas: Highlighting Novel Therapies and Treatment Approaches*. Cancer 118 (6), S. 1474–1485.
30. 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.
31. Sharma S., Takyar S., Manson S. C. et al. 2013. *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), S. 385.
32. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2014. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013: Stand 05. November 2014*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.12.2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Eribulin wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Halaven[®] (Eribulin) mit Stand Mai 2016 übernommen (Eisai Europe 2016).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Halaven[®]-Behandlung darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art, und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m², die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

Zur Beachtung

In der EU bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In den zulassungsrelevanten Studien, den entsprechenden Publikationen und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesilat).

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden.

Dosisverzögerung während der Behandlung

Die Gabe von Halaven® an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Dosisreduktion während der Behandlung

Die nachfolgende Tabelle enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung mit Eribulin. Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, soll sie nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-I: Empfehlungen für Dosisreduktionen

Nebenwirkung nach der vorangegangenen Halaven® Gabe	Empfohlene Dosis Eribulin
Hämatologisch:	
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC $< 1 \times 10^9/l$ Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten $< 25 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie	
Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ²	Ein Absetzen der Behandlung erwägen
Fachinformation Halaven® (Eisai Europe 2016)	

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen*

Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) beträgt 0,97 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 0,62 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Untersuchungen bei schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurden nicht durchgeführt, aber es ist davon auszugehen, dass eine stärkere Dosisreduktion notwendig ist, wenn Eribulin bei solchen Patienten angewendet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von Zirrhose

Es liegen keine Untersuchungen zu dieser Patientengruppe vor. Die oben genannten Dosen können bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, aber eine engmaschige Überwachung ist ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei manchen Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 50 ml/min) kann die Eribulinexposition erhöht und daher eine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es bestehen keine Empfehlungen für altersspezifische Dosisanpassungen bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Halaven® bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren bei Weichteilsarkom ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Halaven® ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Vor der Anwendung muss für einen guten periphervenösen Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulinmesilat eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Informationen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillzeit

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Hämatologie*

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein

Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Bei $< 5 \%$ der Patienten, die mit Eribulin behandelt wurden, trat eine febrile Neutropenie auf. Patienten mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden.

Patienten mit Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 3 \times$ oberer Normwert (Upper Limit of the Normal, ULN) zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie. Patienten mit Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN haben ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie, auch wenn darüber bisher nur wenig Daten vorliegen.

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sepsis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Periphere Neuropathie

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert ein Hinausschieben der Gabe oder eine Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Prüfungen wurden Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie größer als Grad 2 ausgeschlossen. Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie Grad 1 oder 2 zeigten keine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder sich verschlimmernder Symptome als Studienteilnehmer ohne diese Erkrankung.

QT-Verlängerung

In einer unkontrollierten, offenen EKG Studie an 26 Patienten wurde eine QT-Verlängerung an Tag 8 beobachtet, welche unabhängig von der Eribulinkonzentration auftrat; während an Tag 1 keine QT-Verlängerung zu verzeichnen war. Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist, und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Bedürfnisse der Mutter und des Risikos für den Feten.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit Halaven[®] behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eribulin / Metabolite beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden und daher darf Halaven[®] während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit Halaven[®] besteht.

Überdosierung

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70 %) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Eribulin ist kein Substrat von Transportern für BCRP (Brustkrebsresistenzprotein), organische Anionen (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), MRP2 und MRP4 (Multidrug-Resistenzproteine) oder BSEP (Gallensalz-Exportpumpe).

Mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von Ketoconazol, einem CYP3A4- und Pgp-Inhibitor, und Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, nicht beeinflusst.

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Eribulin eine schwache Hemmwirkung auf das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtige Enzym CYP3A4 hat. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit einem engen therapeutischen Fenster, die hauptsächlich über den von CYP3A4 vermittelten Stoffwechselweg eliminiert werden (wie z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten und es wird empfohlen, den Patienten auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen.

In den klinisch relevanten Konzentrationen übt Eribulin keine hemmende Wirkung auf die CYP-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1 aus.

In klinisch relevanten Konzentrationen führte Eribulin nicht zu einer Hemmung der von den Transportern BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 vermittelten Aktivität.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Mai 2016) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II des European Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2016a).

II B: Bedingungen oder Beschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Bedingungen für das Inverkehrbringen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde dem CHMP Assessment Report für Halaven[®] (Eribulin) der EMA entnommen (EMA 2016b).

Tabelle 3-39: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Myelosuppression	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass dosisabhängig Myelosuppression auftreten kann und daher bei allen Patienten vor der Gabe jeder Dosis Eribulin ein Blutbild angefertigt werden sollte. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann es außerdem zu einer höheren Inzidenz von Neutropenie 4. Grades oder febriler Neutropenie kommen. Auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Myelosuppression und begleitenden Infektionen.	Keine
Periphere Neuropathie	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich der Überwachung von Patienten auf Anzeichen peripherer oder sensorischer Neuropathie. Auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz und zum Verlauf von Neuropathien.	Keine
Übelkeit/Erbrechen	Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält einen Hinweis auf die Anwendung von Antiemetika bei Bedarf. Abschnitt 4.8 enthält Angabe zur Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen.	Keine
Depression und Schlaflosigkeit	Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Schlaflosigkeit und Depression.	Keine
Tachykardie	Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Angaben zur Inzidenz von Tachykardie.	Keine
Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIK)	In Abschnitt 4.8 der Fachinformation wurde ein Hinweis auf das Auftreten von DIK hinzugefügt.	Keine
Unerwünschte Auswirkungen auf die Schwangerschaft	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält einen Warnhinweis, dass Eribulin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden soll, und wenn, dann nur sofern der Nutzen die Risiken übersteigt.	Keine
Männliche Unfruchtbarkeit	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält einen Hinweis auf testikuläre Toxizität und die Empfehlung an männliche Patienten, vor der Behandlung Sperma konservieren zu lassen.	Keine
Gastrointestinale Perforation	Gegebenenfalls werden angemessene Maßnahmen wie z. B. eine Aktualisierung der Produktinformation ergriffen.	Keine
Eingeschränkte Leberfunktion	- Die Anwendung von Eribulin bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Bei Patienten mit leicht (Child-Pugh A) und	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	mittelschwer eingeschränkter (Child-Pugh B) Leberfunktion wird eine Reduktion der Anfangsdosis empfohlen.	
Kardiovaskuläre Erkrankungen	- Eribulin wurde bisher nicht an einer Patientenpopulation mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen untersucht, und Patienten mit anamnestisch bekannter kongestiver Herzinsuffizienz > NYHA Grad II, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der vorausgegangenen sechs Monate oder schwerwiegender Arrhythmien wurden von den Studien ausgeschlossen. Alle nach der Markteinführung bei Patienten mit Herzerkrankungen gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden Anwendungsbeobachtungen engmaschig überwacht.	Keine
Schwangere	- Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass keine Daten über die Anwendung von Eribulin bei Schwangeren vorliegen und dass Eribulin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, es sei denn, es ist unbedingt notwendig und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Bedürfnisse der Mutter und des Risikos für den Feten.	Keine
Kinder und Jugendliche	- Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält den Hinweis, dass es bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet Brustkrebs keinen relevanten Nutzen gibt.	Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen (Eisai Europe 2016).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Halaven® (Eisai Europe 2016)
- Halaven: EPAR Product Information (EMA 2016a)
- Halaven: EPAR Public Assessment Report (EMA 2011, 2014)
- Halaven: CHMP extension of indication variation assessment report (EMA 2016b)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2016*. Data on file.
2. European Medicines Agency (EMA) 2011. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/002084*. Data on file.
3. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR) Variation: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0011*. Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Anlage II*. Data on file.
5. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.