

IQWiG-Berichte – Nr. 427

**Eribulin
(Liposarkom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-31
Version: 1.0
Stand: 29.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Eribulin (Liposarkom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-31

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Dr. Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ana Liberman
- Moritz Felsch
- Wolfram Groß
- Marco Knellingen
- Cornelia Rüdiger
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Eribulin, Liposarkom, Nutzenbewertung

Keywords: Eribulin, Liposarcoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse	13
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	14
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	15
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	15
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	15
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	15
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	16
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.7.2.3.2 Studienpool	19
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	20
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	20
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	20
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	20

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	21
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	21
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	28
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	36
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien	38

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) 40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin	3
Tabelle 3: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin	6
Tabelle 5: Mediane Überlebensdauer in den Studien 309 und 3007.....	11
Tabelle 6: Unterschiede in Patientencharakteristika zu Studienbeginn in der Studie 309.....	13
Tabelle 7: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 8: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	28
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin	38
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin.....	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Eribulin und Trabectedin..... 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DGHO	Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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 vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU interpretiert die vom G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie als alle antineoplastischen Wirkstoffe, die grundsätzlich für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Wie vom G-BA gefordert, berücksichtigt der pU dabei die Vortherapien der Patienten im Anwendungsgebiet, indem er diejenigen Wirkstoffe ausschließt, die als Erstlinientherapie angewendet werden sollen, insbesondere Anthrazykline.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichende Studie wie auch den vorgelegten indirekten Vergleich.

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin identifiziert der pU ein RCT: die Studie E7389-G000-309 (wird im Folgenden als Studie 309 bezeichnet) mit der Vergleichstherapie Dacarbazin.

Die Studie 309 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Studie zum Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin.

In der Studie wurde Dacarbazin, anders als in der Fachinformation beschrieben, als Monotherapie in einer Dosierung von 850 mg/m² oder 1000 mg/m² oder 1200 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht.

Gemäß Fachinformation soll Dacarbazin bei Weichteilsarkom aber in Tagesdosen von 250 mg/m² Körperoberfläche intravenös (Tage 1 bis 5) in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen verabreicht werden. Somit weicht der Einsatz von Dacarbazin in der Studie 309 deutlich von der Zulassung ab.

Die nicht zulassungskonforme Anwendung von Dacarbazin im Vergleichsarm führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind. Aus diesem Grund ist die Studie 309 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Indirekter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber Trabectedin legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator Dacarbazin vor. Dieser indirekte Vergleich eignet sich jedoch nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin abzuleiten.

Der Studienpool des pU für den indirekten Vergleich umfasst 2 RCT. Auf der Seite von Eribulin schließt er mit der Studie 309 seine oben beschriebene Zulassungsstudie ein. Auf der Seite von Trabectedin schließt der pU die Studie ET743-SAR-3007 (wird im Folgenden als Studie 3007 bezeichnet) ein.

In seinem indirekten Vergleich zieht der pU zur Bewertungen des Nutzens und des Schadens unterschiedliche Patientenpopulationen heran.

Zur Bewertung des Nutzens zieht der pU auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs jeweils die relevante Teilpopulation (Patienten mit Liposarkom) heran. Jedoch liegen auf der Seite von Trabectedin in der Studie 3007 für die herangezogene Teilpopulation keine Patientencharakteristika zu Studienbeginn vor. Daher kann die Ähnlichkeit der für die Bewertung des Gesamtüberlebens eingeschlossenen Teilpopulationen nicht abschließend beurteilt werden.

Gleichzeitig gibt es aus den vorliegenden Ergebnissen zum Gesamtüberleben Hinweise, dass die Teilpopulationen nicht hinreichend ähnlich sind.

Zur Bewertung des Schadens zieht der pU auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs jeweils die Gesamtpopulationen der Studien (Patienten mit entweder Liposarkom oder Leiomyosarkom) heran. Der Anteil der relevanten Patienten mit Liposarkom an der Gesamtpopulation liegt in der Studie 309 jedoch bei knapp 34 % und in der Studie 3007 bei 27 %. Daher kann nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation und damit von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Darüber hinaus können die unterschiedlichen Patientenpopulationen auf der Nutzen- und Schadensseite nicht gemeinsam in eine Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen werden, wenn nicht von ihrer Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trabectedin vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Eribulin ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Eribulin.

Tabelle 3: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 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 vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU interpretiert die vom G-BA genannte zweckmäßige Vergleichstherapie als alle antineoplastischen Wirkstoffe, die grundsätzlich für die Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Wie vom G-BA gefordert, berücksichtigt der pU dabei die Vortherapien der Patienten im Anwendungsgebiet, indem er diejenigen Wirkstoffe ausschließt, die als Erstlinientherapie angewendet werden sollen, insbesondere Anthrazykline.

Aus Sicht des pU entsprechen folgende Wirkstoffe den Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Dacarbazin,
- Trabectedin und
- Ifosfamid.

Ifosfamid sieht der pU primär als Erstlinientherapie und leitet daher den Zusatznutzen für Eribulin gegenüber Dacarbazin und Trabectedin ab. Er sieht mit seiner Auswahl die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA als vollständig abgedeckt an. Dennoch sucht der pU nach einer geeigneten Evidenz für den Vergleich von Eribulin gegenüber Ifosfamid.

Diesem Vorgehen wird nur zum Teil gefolgt.

Zur Behandlung des Liposarkoms ist Dacarbazin gemäß der Zulassung [3] als Kombinationstherapie mit Doxorubicin, einem Anthrazyklin, anzuwenden. Jedoch ist die Anwendung von Doxorubicin durch eine kumulative Höchstdosis beschränkt [4]. Dacarbazin

ist daher im Anwendungsgebiet allenfalls für einen Teil der Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, nämlich Patienten, die die kumulative Gesamtdosis noch nicht erhalten haben.

Ifosfamid ist laut Zulassung [5] nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie einzusetzen. Damit ist eine Zweit- oder Drittlinientherapie nicht ausgeschlossen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Eribulin (Stand zum 04.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Eribulin (letzte Suche am 29.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 24.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.03.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Eribulin (letzte Suche am 10.06.2016)
- bibliografische Recherche zu Dacarbazin (letzte Suche am 15.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu Dacarbazin (letzte Suche am 15.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU legt zum einen eine direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin vor. Zum anderen legt er einen adjustierten indirekten Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin vor. Für einen Vergleich von Eribulin gegenüber Ifosfamid hat der pU keine relevante Studie identifiziert.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung vom pU identifizierten Studien sind aber ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die identifizierte direkt vergleichende Studie wie auch den vorgelegten indirekten Vergleich. Der Studienpool des pU wird nachfolgend beschrieben und die Gründe, warum die jeweiligen Daten nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind, werden erläutert.

Direkter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin identifiziert der pU ein RCT: die Studie E7389-G000-309 [6] (wird im Folgenden als Studie 309 bezeichnet) mit der Vergleichstherapie Dacarbazin.

Studie 309

Die Studie 309 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Studie. In die Studie wurden zum Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin Patienten ab 18 Jahren mit einem inoperablen fortgeschrittenen Liposarkom oder Leiomyosarkom eingeschlossen. Weitere notwendige Bedingung für den Einschluss in die Studie war eine Vorbehandlung mit mindestens 2 Standardregimen systemischer Therapie für fortgeschrittenes Weichteilsarkom, wovon eines ein Anthrazyklin (sofern nicht kontraindiziert) enthalten haben musste.

Eribulin wurde in der Studie zulassungskonform in einer Dosierung von $1,23 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 2 bis 5 Minuten an Tag 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht. Jegliche andere Antitumor-Therapien als die Studienbehandlung waren in der Studie nicht erlaubt.

Weitere Angaben zum Design der Studie 309 befinden sich in Tabelle 11 und Tabelle 12 im Anhang A.

Nicht zulassungskonforme Verabreichung von Dacarbazin im Vergleichsarm

Dacarbazin wurde in der Studie 309, anders als in der Fachinformation beschrieben, als Monotherapie in einer Dosierung von 850 mg/m^2 oder 1000 mg/m^2 oder 1200 mg/m^2 Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht.

Gemäß Fachinformation [3] soll Dacarbazin bei Weichteilsarkom aber in Tagesdosen von 250 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös (Tage 1 bis 5) in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen verabreicht werden. Somit weicht der Einsatz von Dacarbazin in der Studie 309 deutlich von der Zulassung ab.

Daten zum Vergleich der zulassungskonformen Kombinationstherapie aus Dacarbazin und Doxorubicin gegenüber dem in der Studie 309 verabreichten Regime fehlen. So kann nicht eingeschätzt werden, ob diese beiden Therapieregime hinsichtlich ihres Nutzens und Schadens vergleichbar sind.

Auch die Zulassungsbehörde bestätigt, dass der Einsatz von Dacarbazin als Monotherapie zur Behandlung des Liposarkoms nicht zulassungskonform ist. Die nicht zulassungskonforme Anwendung von Dacarbazin im Vergleichsarm führt dazu, dass die in der Studie beobachteten Effekte für die zulassungskonforme Anwendung und damit die vorgegebene Fragestellung nicht interpretierbar sind. Aus diesem Grund ist die Studie 309 nicht zur

Ableitung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Der pU gibt im Modul 3 B, (Abschnitt 3.3.1) seines Dossiers zwar an, dass in der Fachinformation von Dacarbazin für fortgeschrittenes Weichteilsarkom kein Therapieregime für die Monotherapie genannt ist. Der Einsatz von Dacarbazin in Monotherapie als Vergleichstherapie der pivotalen Studie 309 sei aber im Rahmen der Zulassung mit European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) abgestimmt worden. Darüber hinaus begründet der pU den Einsatz eines nicht zulassungskonformen Therapieregimes von Dacarbazin aber nicht.

Dieser Begründung des pU wird nicht gefolgt. Die Zulassungsbehörden haben im Rahmen einer Zulassung andere Anforderungen an eine Vergleichstherapie als dies bei der Bewertung des Zusatznutzens der Fall ist.

Zusatzauswertungen für die Nutzenbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist – gemäß der Zulassung von Eribulin [7] – nur die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom relevant. Die Ergebnisse dieser Teilpopulation stellt der pU in Modul 4 B dar und leitet daraus den Zusatznutzen von Eribulin ab.

Indirekter Vergleich

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber Trabectedin legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Bei Trabectedin handelt es sich um einen der Wirkstoffe, die der pU anhand seiner Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der Brückenkomparator im indirekten Vergleich ist Dacarbazin (siehe Abbildung 1).

Der Studienpool des pU für den indirekten Vergleich umfasst 2 RCT. Auf der Seite von Eribulin schließt er mit der Studie 309 seine oben beschriebene Zulassungsstudie ein. Für diese Studie liegen dem pU vollständige Patienten- bzw. Studiendaten vor.

Da die Studie 309 die einzige direkt vergleichende Studie mit Eribulin im Anwendungsgebiet ist und in dieser Dacarbazin als Vergleichstherapie eingesetzt wurde, stellt Dacarbazin den einzig möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dar.

Auf der Seite von Trabectedin schließt der pU die Studie ET743-SAR-3007 [8] (wird im Folgenden als Studie 3007 bezeichnet) ein.

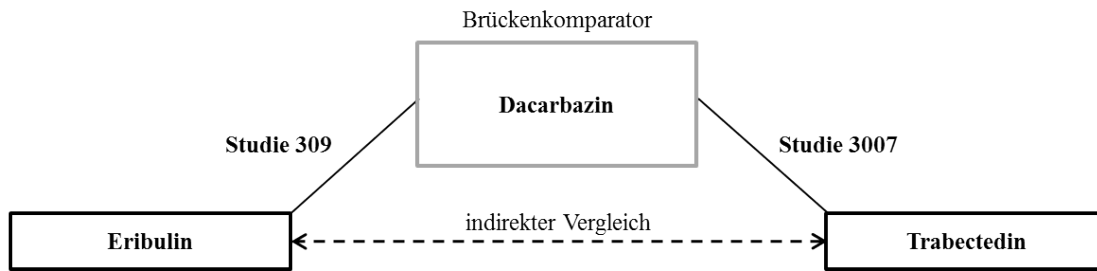


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Eribulin und Trabectedin

Studie 3007

Die Studie 3007 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Studie zum Vergleich von Trabectedin gegenüber Dacarbazin. In die Studie wurden Patienten ab 15 Jahren mit einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom oder Leiomyosarkom eingeschlossen. Darüber hinaus mussten die Patienten mit einem Anthrazyklin und einem Ifosfamid-enthaltenden Regime oder einem Anthrazyklin-enthaltenden Regime und einer zusätzlichen Chemotherapie vorbehandelt worden sein.

Während Trabectedin in der Studie 3007 zulassungskonform verabreicht wurde [9], wurde Dacarbazin, wie in der Studie 309, nach einem von der Zulassung abweichenden Therapieschema verabreicht: als Monotherapie, 1000 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Behandlungszyklus.

Da die Studie 3007 von einem anderen Sponsor durchgeführt wurde, verfügt der pU nicht über vollständige Studiendaten.

Datenschnitte und eingeschlossene Patientenpopulationen

Als Datenquelle für den 1. Datenschnitt der Studie 3007 ist eine Vollpublikation verfügbar, in der Patientencharakteristika und Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt sind [8].

Diese Gesamtpopulation zieht der pU zur Bewertung des Schadens heran. Auch auf der Seite von Eribulin (Studie 309) schließt der pU die Gesamtpopulation (Patienten mit entweder Liposarkom oder Leiomyosarkom) ein.

Darüber hinaus sind für einen 2. Datenschnitt der Studie 3007 2 Kongressbeiträge öffentlich verfügbar, die im Rahmen von Subgruppenanalysen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation (Patienten mit Liposarkom) enthalten [10,11].

Diese Daten der relevanten Teilpopulation zieht der pU zur Bewertung des Gesamtüberlebens auf der Seite von Trabectedin heran. Auch auf der Seite von Eribulin schließt der pU für diesen Endpunkt die relevante Teilpopulation ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich eignet sich jedoch nicht, Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin abzuleiten. Dies ist im Folgenden begründet.

Fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Populationen für die Bewertung des Gesamtüberlebens

Für die Bewertung des Gesamtüberlebens zieht der pU auf beiden Seiten seines indirekten Vergleichs jeweils die relevante Teilpopulation (Patienten mit Liposarkom) heran. Wie oben beschrieben stammen die Daten für die Seite von Trabectedin aus Kongressbeiträgen. Jedoch liegen in diesen Quellen für die herangezogene Teilpopulation keine Patientencharakteristika zu Studienbeginn vor. Daher kann die Ähnlichkeit der für die Bewertung des Gesamtüberlebens eingeschlossenen Teilpopulationen nicht abschließend beurteilt werden.

Ein Hinweis darauf, dass die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen tatsächlich nicht gegeben ist, sind die deutlichen Unterschiede im Gesamtüberleben in den jeweiligen Vergleichsarmen. So betrug die mediane Überlebenszeit im Dacarbazinarm der Studie 309 8,4 Monate, im Dacarbazinarm der Studie 3007 hingegen 13,1 Monate (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Mediane Überlebensdauer in den Studien 309 und 3007

Studie Population Behandlungsarm	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]
309 relevante Teilpopulation ^a Eribulin	71	15,6 [10,2; 18,6]
Dacarbazin ^b	72	8,4 [5,2; 10,1]
3007 relevante Teilpopulation ^a Trabectedin	102	12,6 [9,3; 17,8]
Dacarbazin ^c	52	13,1 [7,0; 25,6]

a: Die relevante Teilpopulation umfasst Patienten mit Liposarkom.

b: 850 mg/m² oder 1000 mg/m² oder 1200 mg/m². Nach Angaben des pU in Modul 4 des Dossiers war in der relevanten Teilpopulation für 46 von 72 Patienten (63,9 %) eine Dosis von 1000 mg/m² vorgesehen. In der Gesamtpopulation der Studie war für 47 von 224 Patienten (21,0 %) eine Dosis von 850 mg/m² vorgesehen, für 141 von 224 Patienten (62,9 %) eine Dosis von 1000 mg/m² und für 36 von 224 Patienten (16,1 %) eine Dosis von 1200 mg/m². Das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation betrug 12,3 Monate (850 mg/m²), 11,6 Monate (1000 mg/m²) und 10,3 Monate (1200 mg/m²). Somit gibt es in der Gesamtpopulation keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den 3 Dosierungen. Daten für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

c: 1000 mg/m²

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl behandelter Patienten

Somit kann nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit dieser Studien ausgegangen werden. Die Studien 309 und 3007 sind für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Unabhängig von der fehlenden Ähnlichkeit der Studien 309 und 3007, sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs aus weiteren folgenden Gründen nicht interpretierbar.

Für die Bewertung des Schadens eingeschlossene Gesamtpopulationen decken nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ab

Für die Bewertung des Schadens liegen für die Studie 3007, anders als bei der Studie 309, keine Daten für die relevante Teilpopulation vor, sondern nur Daten für die Gesamtpopulation. Daher zieht der pU auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs die jeweilige Gesamtpopulation heran.

Der Anteil der relevanten Patienten mit Liposarkom an der Gesamtpopulation liegt in der Studie 309 jedoch bei knapp 34 % und in der Studie 3007 bei 27 %.

Von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation und damit von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse wird in der Regel aber nur dann ausgegangen, wenn mehr als 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung erfüllen [12]. Dies ist bei beiden eingeschlossenen Gesamtpopulationen nicht der Fall. Daher deckt die vom pU durchgeführte Bewertung des Schadens nicht die Fragestellung dieser Bewertung ab und ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

Zusätzlich deuten Unterschiede in den Patientencharakteristika zu Studienbeginn zwischen der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation in der Studie 309 darauf hin, dass die gemischte Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation nicht vergleichbar sind (siehe Tabelle 6). Insbesondere zeigen sich Unterschiede zwischen den Populationen bei der Verteilung der Geschlechter und der Tumorgrade.

Tabelle 6: Unterschiede in Patientencharakteristika zu Studienbeginn in der Studie 309

Studie Charakteristika Kategorie	Eribulin		Dacarbazin	
	Gesamtpopulation ^a	relevante Teilpopulation ^b	Gesamtpopulation ^a	relevante Teilpopulation ^b
309	N = 228	N = 71	N = 224	N = 72
Geschlecht [w / m], %	71 / 29	46 / 54	63 / 37	29 / 71
Tumorgrad, n (%)				
hoch	150 (65,8)	38 (53,5)	152 (67,9)	39 (54,2)
moderat	77 (33,8)	32 (45,1)	69 (30,8)	32 (44,4)
nicht durchgeführt	1 (0,4)	1 (1,4)	3 (1,3)	1 (1,4)
a: Die Gesamtpopulation umfasst Patienten mit Liposarkom und Patienten mit Leiomyosarkom. b: Die relevante Teilpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit Liposarkom. m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; w: weiblich				

Hinzu kommt, dass die unterschiedlichen Patientenpopulationen, wie sie der pU auf der Nutzen- und Schadensseite heranzieht, nicht gemeinsam in eine Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen werden können, wenn nicht von ihrer Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

Endpunkte

In der Kategorie Nebenwirkungen legt der pU lediglich Auswertungen für die Gesamtpopulationen der Studien zu einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen (UE) der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 oder 4 vor. Auswertungen der Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE) und schweren UE nach CTCAE sowie der Abbrüche wegen UE fehlen. Auch zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

Zusammenfassung

Aufgrund der mangelnden Ähnlichkeit der Studien bzw. der fehlenden Relevanz der für die Bewertung des Schadens eingeschlossenen Gesamtpopulationen für die vorliegende Fragestellung und der fehlenden Endpunkte wird der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trabectedin vor.

2.4 Ergebnisse

Der pU hat im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten aus dem direkten Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin ableitet und aus dem indirekten Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin ableitet. In der Gesamtschau leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie: eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n).

Im Weiteren identifiziert der pU die Wirkstoffe Dacarbazin, Trabectedin und Ifosfamid als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Diese Einschätzung des pU wird für die Wirkstoffe Trabectedin und Ifosfamid geteilt.

Die Festlegung von Dacarbazin als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist jedoch allenfalls für einen Teil der Population im Anwendungsgebiet adäquat. Zur Behandlung des Liposarkoms ist Dacarbazin gemäß der Zulassung [3] als Kombinationstherapie mit Doxorubicin, einem Anthrazyklin, anzuwenden. Jedoch ist die Anwendung von Doxorubicin durch eine kumulative Höchstdosis beschränkt [4]. Somit ist Doxorubicin und folglich auch die Kombination aus Doxorubicin und Dacarbazin nur für diejenigen mit Anthrazyklin vorbehandelten Patienten geeignet, für die eine weitere Behandlung mit Anthrazyklinen infrage kommt und die ihre kumulative Höchstdosis noch nicht erhalten haben.

Dies weicht von der Vorgehensweise des pU ab, der eine solche Einschränkung für Dacarbazin nicht vornimmt. Dabei führt der pU aber die Beschränkung der Anwendung von Anthrazyklinen durch die kumulative Gesamtdosis als einen Grund dafür an, dass die Anthrazykline Epirubicin und Doxorubicin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

Ifosfamid sieht der pU primär als Erstlinientherapie und leitet daher den Zusatznutzen für Eribulin nur gegenüber Dacarbazin und Trabectedin ab. Er sieht mit seiner Auswahl die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA als vollständig abgedeckt an. Ifosfamid ist aber der Zulassung nach [5] nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie einzusetzen. Damit ist eine Zweit- oder Drittlinientherapie nicht ausgeschlossen.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Eribulin bei Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin erhalten haben, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt der pU dabei um als Behandlung mit einem der Wirkstoffe Dacarbazin oder Ifosfamid oder Trabectedin.

Dabei soll die quantitative und qualitative Evidenz aus randomisierten klinischen Studien zu Eribulin im Vergleich zu einer antineoplastischen Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit bewertet werden.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Einschlusskriterien

Der pU legt gemeinsame Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von direkt vergleichenden Studien und Studien für einen indirekten Vergleich vor. Den jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf folgende Punkte gefolgt:

Hinsichtlich der Studienpopulation nennt der pU in seinen Ausschlusskriterien eine gemischte Population ohne separate Auswertung für den Subtyp Liposarkom. Diese Einschränkung ist jedoch nur dann adäquat, wenn der Anteil der relevanten Patienten an der Gesamtpopulation bei weniger als 80 % liegt.

Jedoch weicht der pU von seinen Ausschlusskriterien ab und schließt in seinem indirekten Vergleich die Studie 3007 ein, zu der weder Patientencharakteristika noch vollständige Ergebnisauswertungen für die relevante Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom vorliegen. Der Anteil der Patienten mit Liposarkom an der Gesamtpopulation liegt in der Studie 3007 bei lediglich 27 %. Zwar liegt für den 2. Datenschnitt ein Kongressbeitrag mit einer Subgruppenauswertung zum Gesamtüberleben der Liposarkompatienten vor, jedoch fehlen auch für diesen Datenschnitt die notwendigen Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation und zu den Schadenendpunkten.

Diese Abweichung von den Ausschlusskriterien hat eine Auswirkung auf die Bewertung der Relevanz der Studie 3007 im indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Dacarbazin und Ifosfamid sowie Dacarbazin und Trabectedin durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu Dacarbazin, Ifosfamid sowie Trabectedin durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Eribulin findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine weiteren Studien zum Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin – dem vom pU gewählten Brückenkomparator.

Die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist geeignet die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche zu Dacarbazin in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche zu Dacarbazin überprüft. Die Überprüfung ergab keine weiteren Studien zum Vergleich von Dacarbazin gegenüber einem der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin bei erwachsenen Patienten mit einem nicht resezierbarem Liposarkom und entsprechender Vorbehandlung mit Anthrazyklinen umfasst ein RCT: die Studie 309.

Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist damit begründet, dass in dieser Studie die Vergleichstherapie Dacarbazin nicht zulassungskonform umgesetzt wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studie 309 und die Begründung, weshalb sie als nicht relevant angesehen wird, befindet sich in Abschnitt 2.3 sowie in Anhang A.

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich von Eribulin mit Trabectedin über den Brückenkomparator Dacarbazin legt der pU auf der Seite von Eribulin die Studie 309 vor. Auf der Seite von Trabectedin legt der pU die Studie 3007 vor (siehe Abbildung 1).

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass die beiden, für die Bewertung vom Gesamtüberleben eingeschlossenen Populationen nicht hinreichend ähnlich sind, um gemeinsam in einem indirekten Vergleich betrachtet zu werden. Darüber hinaus decken die für die Bewertung des Schadens eingeschlossenen Populationen nicht die Fragestellung der vorliegenden Bewertung ab (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 B auf die von ihm für den direkten und indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Aussagen des pU zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, beziehen sich ausschließlich auf die direkt vergleichende Studie 309 (Eribulin vs. Dacarbazin) sowie den indirekten Vergleich von Eribulin mit Trabectedin. Zum Vergleich von Eribulin mit Ifosfamid hat der pU keine Daten vorgelegt.

Auf der Basis des direkten und des indirekten Vergleichs leitet der pU für 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, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, da für die Beantwortung der Fragestellung keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs nicht. Da für den Vergleich von Eribulin mit Trabectedin aber keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt, hat dies keine Auswirkung auf die Bewertung. Der indirekte Vergleich von Eribulin gegenüber Trabectedin ist jedoch aus den in Abschnitt 2.3 genannten Gründen nicht geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [7]: Eribulin kann nach der Erweiterung des Anwendungsgebiets auch angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie erhalten haben (sofern diese geeignet war).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt dar, dass für diese Indikation nur sehr begrenzte Behandlungsalternativen verfügbar seien und insbesondere Patienten im fortgeschrittenen Stadium fast ausschließlich nur noch palliativ behandelt werden. Deshalb bestehe ein dringender Bedarf an weiteren therapeutischen Optionen für diese Patienten.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Abschätzung der Größe der Zielpopulation durch den pU basiert auf den Ergebnissen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes [13]. Dabei weist der pU eine Spanne aus und geht bei Berechnung der Untergrenze von einer schwächeren Zuwanderung (Variante G1-L1-W1) und bei Berechnung der Obergrenze von einer stärkeren Zuwanderung (Variante G1-L1-W2) aus.

Angaben zur Inzidenz des Weichteilsarkoms (ICD-10-Code C49) entnimmt der pU einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts [14]. Demnach sind im Jahr 2012 3,1/100 000 Frauen und 4,1/100 000 Männer neu erkrankt. Da diese Inzidenzzahlen des Robert Koch-Instituts [14] nur für Personen ab 15 Jahren oder ab 20 Jahren verfügbar waren, legt der pU auch seinen Berechnungen die Größe der Bevölkerung ab 15 Jahren zugrunde.

Den Anteil von Patienten mit Liposarkom bestimmt der pU anhand einer Leitlinie für Weichteilsarkome der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) auf 10 bis 15 % [15].

Den Anteil der Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom gewinnt der pU aus 2 Übersichtsarbeiten. Die untere Grenze der Spanne bilden dabei die 30 % aus der Übersichtsarbeit von Misra et al. aus dem Jahr 2009 [16], die

obere Grenze 50 % aus der Übersichtsarbeit von Sharma et al. aus dem Jahr 2013 [17]. Der pU nimmt an, dass sich diese Angaben auf die Subgruppe der Liposarkome übertragen lassen.

Angaben zum Anteil der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten entnimmt der pU einem Report der European Medicines Agency (EMA) zu Eribulin [18]. Demnach erhalten rund 85 % der Patienten eine Chemotherapie in Erstlinie und rund 50 % in Zweitlinie.

Der pU berechnet unter der Annahme eines GKV-Anteils von 87,01 % insgesamt 28 bis 70 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Um diese Angabe abzusichern, ermittelt der pU die Größe der Zielpopulation zusätzlich auf einem zweiten Rechenweg. Dabei geht er davon aus, dass sich alle Patienten, bei denen ein Weichteilsarkom (ICD-10-Code C49) diagnostiziert wurde und die versterben, in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium befunden haben. Einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts [14] entnimmt der pU, dass im Jahr 2012 1168 Patienten mit der ICD-10-Diagnose C49 verstorben sind. Bei einem angenommenen Anteil von wiederum 10 bis 15 % Patienten mit Liposarkom [15] und einem angenommenen GKV-Anteil von 87,01 % ergeben sich 102 bis 153 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zu den Patienten im Indikationsgebiet sind insgesamt verständlich und nachvollziehbar dargestellt. Die unsichere Datenlage im Indikationsgebiet berücksichtigt der pU korrekt durch die Angabe von Spannen.

Der pU legt seinen Berechnungen aufgrund fehlender Angaben zur Prävalenz die Inzidenz zugrunde, obwohl die Fachinformation die Gabe von Eribulin nicht auf neu erkrankte Patienten beschränkt. Durch die kurze Überlebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet [19,20] ist aber anzunehmen, dass sich hierdurch keine wesentliche Unterschätzung der Größe der Zielpopulation ergibt.

Die Überschätzung durch die Berücksichtigung der Personen ab 15 Jahre, obwohl Eribulin erst ab 18 Jahren zugelassen ist, ist voraussichtlich vernachlässigbar.

Bei den verwendeten Quellen fehlen häufig Belege für die Angaben: In der Leitlinie der DGHO [15] lässt sich keine Quellenangabe für die ausgewiesenen Anteile der histopathologischen Subtypen finden. Auch finden sich in den Übersichtsarbeiten von Misra [16] und Sharma [17] keine Quellenangaben für den ausgewiesenen Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom oder es wird auf Sekundärliteratur verwiesen, in welcher sich wiederum keine Quellenangabe findet. Weiterhin ist unklar, inwieweit sich die Angaben für Weichteilsarkom auf die histopathologische Subgruppe der Liposarkome übertragen lassen.

Die Angaben aus dem Report der EMA zu Eribulin [18] zum Anteil der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten beziehen sich auf weltweit behandelte Patienten (USA, Japan, 5 europäische Länder inklusive Deutschland). Angaben für Deutschland allein lassen sich dem Report nicht entnehmen. Auch finden sich keine Angaben zum Anteil der Patienten, die mit einem Anthrazyklin vorbehandelt wurden oder hierfür nicht geeignet waren. Unter der Annahme, dass die meisten Patienten mit Liposarkom eine anthrazyklinhaltige Therapie in der Erstlinie erhalten [15,18], wäre die Betrachtung des Anteils der Patienten in Zweitlinientherapie entbehrlich, da prinzipiell alle Patienten mit einer anthrazyklinhaltigen Erstlinientherapie für eine Therapie mit Eribulin infrage kommen, und die untere Grenze der Spanne der Zielpopulation wäre somit unterschätzt.

Im zweiten Ansatz, den der pU zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation verwendet, geht der pU implizit davon aus, dass alle verstorbenen Patienten mit Liposarkom ein nicht resezierbares Weichteilsarkom hatten und mit einem Anthrazyklin behandelt wurden. In wieweit diese Annahme zutreffend ist, kann anhand der Angaben in Modul 3 des Dossiers nicht beurteilt werden. Es könnte eine Überschätzung vorliegen.

Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass die Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne von 28 bis 153 Patienten liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht für die nächsten Jahre von keiner wesentlichen Änderung der Anzahl der GKV-Patienten aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die zuvor eine Anthrazyklin enthaltende Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben (außer diese war ungeeignet) eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie festgelegt. Der pU wählt Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin. Jedoch sind noch weitere Arzneimittel für dieses Anwendungsgebiet zugelassen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [3,5,7,9]. Eribulin wird an 2 Tagen eines 21-tägigem Zyklus verabreicht und Dacarbazin sowie Trabectedin jeweils 1-mal pro 21-tägigem Zyklus. Ifosfamid kann entweder als fraktionierte Applikation an 5 Tagen oder als Dauerinfusion an 1 Behandlungstag alle 3 bis 4 Wochen verabreicht werden.

Bei Dacarbazin ist die Dauer von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig [3]. Der pU geht – wie bei Eribulin und Trabectedin – von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [5,7,9].

Die Dosierung der Wirkstoffe richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), welche der pU anhand der Dubois-Formel auf Grundlage der Angaben des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet.

Bei Dacarbazin nimmt der pU einen Verbrauch von 1606,5 mg bis 2268 mg pro Zyklus an (entspricht 850 mg/m^2 KOF an 1 Tag bzw. 240 mg/m^2 KOF an 5 Tagen). Diese Annahmen lassen sich anhand der Fachinformation [3] nicht nachvollziehen. Hiernach sollte Dacarbazin bei der Therapie von Weichteilsarkomen mit 250 mg/m^2 KOF an 5 Tagen dosiert werden.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten aller Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2016 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

Bei der Kostenberechnung von Dacarbazin unter Verwendung der korrekten Verbrauchsangaben für Weichteilsarkome laut Fachinformation ergibt sich kein Unterschied zu den Kosten, die vom pU als Obergrenze ausgewiesen wurden. Die vom pU ausgewiesene Untergrenze entfällt.

Bei Ifosfamid berücksichtigt der pU bei der Kostenberechnung nur Packungen mit 5000 mg. Bei Berücksichtigung von kleineren Packungen (2000 mg) ergeben sich etwas geringere Kosten.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [3,5,7,9], sind aber unvollständig.

Dacarbazin sollte laut Fachinformation [3] immer zusammen mit Doxorubicin angewendet werden. Zu den Kosten von Doxorubicin finden sich keine Angaben im Dossier.

Bei der Prämedikation mit Dexamethason in intravenöser Applikation, welche bei Trabectedin-Infusionen anfällt [9], legt der pU seinen Kostenberechnungen eine ganze Klinikpackung ohne Normgröße zugrunde. Bei Berechnung ohne Verwurf im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie auf Basis der größten Normpackung N3 ergeben sich höhere Kosten.

Es können bei allen Therapien zusätzliche EBM-Ziffern angesetzt werden, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion. Auch können bei allen Infusionstherapien entsprechende EBM-Positionen für eine zytostatische Infusionstherapie oder die praxisklinische Betreuung berücksichtigt werden. Diese berücksichtigt der pU nur bei der fraktionierten Applikation bei der Therapie mit Ifosamid.

Zusätzlich ergeben sich Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe, welche der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten für Eribulin, Dacarbazin, Ifosamid und Trabectedin sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt aber nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und vernachlässigt Kosten, die gemäß Hilfstaxe für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU berücksichtigt die starke Unsicherheit im Indikationsgebiet angemessen durch die Angabe von Spannen. Es ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne von 28 bis 153 Patienten liegt.

Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung. Da die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen aber unvollständig berücksichtigt und keine Kosten gemäß Hilfstaxe einbezogen wurden, stellen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten eine Unterschätzung dar. Anzumerken ist, dass noch weitere Arzneimittel für dieses Anwendungsgebiet zugelassen sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Eribulin	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	28-153	Die Datenlage im Indikationsgebiet ist unsicher. Es ist aber davon auszugehen, dass die Zielpopulation innerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegt.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar	
Eribulin	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 ^b	Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel bzw. liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es fehlen Angaben zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe. Anzumerken ist, dass noch weitere Arzneimittel für dieses Anwendungsgebiet zugelassen sind.	
antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen Vortherapien		Dacarbazin		4444,14–5681,40 ^b
		Ifosfamid		6035,20–29 243,30 ^c
		Trabectedin		125 935,07 ^c
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittel-Kosten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittel-Kosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

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 x 10⁹/l*
- Thrombozyten < 75 x 10⁹/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 1- G: Empfehlungen für Dosisreduktionen

Nebenwirkung nach der vorangegangenen Halaven® Gabe	Empfohlene Dosis Eribulin
Hämatologisch:	
ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie	
Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusio	
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 (Creatinin-clearance < 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 isotonomischer 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 (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 Spermata 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.

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

Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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.

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. TEVA. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Baxter Oncology. Holoxan: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10028): 1629-1637.
7. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Demetri GD, Von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2015; 34(8): 786-793.
9. Pharma Mar S.A. Yondelis 0,25 mg/1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Demetri G, Patel SR, Thomas S, Livingston M, Undevia SD, Richardson G et al. Efficacy and safety of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for treatment of patients (pts) with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS) after prior chemotherapy. *Eur J Cancer* 2015; 51(Suppl 3): S700.
11. Patel SR, Von Mehren M, Reed D, Agulnik M, Kaiser P, Charlson J et al. Final overall survival (OS) analysis of the randomized phase-3 study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patient with advanced leiomyosarcoma (LMS) or liposarcoma (LPS) [Präsentationsfolien]. In: 2015 European Cancer Congress; 25.-29.09.2015; Wien, Österreich. URL: <http://player.meta-fusion.com/final-overall-survival-os-analysis-of-the-randomized-phase-3-study-of-trabectedin-t-or-dacarbazine-d-for-the-treatment-of-patients-pts-with-advanced-leiomyosarcoma-lms-or-liposarcoma-lps>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL:

https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 15.07.2016]. URL:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.

14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Sonstg. Bindegewebe u. a. Weichteile (C49): Inzidenz und Fallzahlen in Deutschland (Altersgruppen 15-85+, Geschlecht männlich und weiblich, Jahre 2001-2012) [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 26.01.2016]. URL:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Weichteilsarkome: Leitlinie [online]. 03.2011 [Zugriff: 15.07.2016]. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichteilsarkome/@@view/html/index.html>.

16. Misra A, Mistry N, Grimer R, Peart F. The management of soft tissue sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(2): 161-174.

17. Sharma S, Takyar S, Manson SC, Powell S, Penel N. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2013; 2013(13): 385.

18. European Medicines Agency. Eribulin mesylate (E7389, Halaven): scientific advice [unveröffentlicht]. 2010.

19. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 415-423.

20. Reichardt P. Chemotherapie der Weichteilsarkome. *Onkologisch* 2006; (3): 4-7.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studien

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
309	RCT, open-label	Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom der Subtypen Lipo- oder Leiomyosarkom, die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden	Eribulin (N = 228) Dacarbazin (N = 224) davon relevante Teilpopulation ^b : Eribulin (n = 71) Dacarbazin (n = 72)	Prä-Randomisierungsphase: 21 Tage Randomisierungsphase ^c : Primäranalyse bis zum Zeitpunkt des Data Cut-off bei 353 Todesfällen Extensionsphase ^c : bis zum Tod des Patienten	110 Zentren weltweit 03/2011 – 01/2015	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.</p> <p>b: Patienten mit Liposarkom</p> <p>c: bestehend aus Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase</p> <p>n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
309	Eribulin 1,23 mg/m ² KOF i.v. an Tag 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus	Dacarbazin 850 oder 1000 oder 1200 mg/m ² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 Standardregime systemischer Therapie für fortgeschrittenes Weichteilsarkom, wovon eines ein Anthrazyklin (sofern nicht kontraindiziert) enthalten haben musste. <p>Begleittherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche notwendige Medikation, wenn angenommen werden kann, dass diese nicht mit der Studienbehandlung interagiert <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche andere Antitumorthérapien
i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?