

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaratumab (LartruvoTM)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3A

Kombination mit Doxorubicin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden

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

Stand: 01.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz und histologische Subtypen in Deutschland 2012 basierend auf einer Auswertung von deutschen Krebsregistern.....	21
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation.....	22
Tabelle 3-3: Grading System der französischen Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).....	23
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung	24
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Stadium	27
Tabelle 3-6: Geschätzte Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Weichgewebesarkoms	40
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-8: Ermittlung der geschätzten Inzidenz des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms in Deutschland in 2012 auf Grundlage der retrospektiven Beobachtungsstudie (RKI-Daten)	44
Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland	45
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-15: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Olaratumab	69
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	75
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	78
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-20: Empfehlungen bei infusionsbedingten Reaktionen	86

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten, die Olaratumab+Doxorubicin bei Weichgewebesarkom im Phase-II-Abschnitt der Phase 1b/2-Studie erhielten 92

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP 98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Weichgewebesarkome im SEER-Projekt-Verteilung der Histologien	21
Abbildung 3-2: Möglicher Behandlungsalgorithmus für das metastasierende Weichgewebesarkom	32
Abbildung 3-3: Entwicklung der Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland basierend auf RKI-Daten.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenabgabepreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Bzw.	Beziehungsweise
C	Grad Celsius
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cyclo	Cyclophosphamid
CYP	Cytochrom P450
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DDI	Drug-Drug-Interaction
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Doc	Docetaxel
DTIC	Dacarbazin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GEM	Gemcitabin
ggf.	Gegebenenfalls
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor (Gastrointestinal Stromal Tumor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
Halbs.	Halbsatz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-O-3	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (The International Classification of Diseases for Oncology) 3. Edition
Ig	Immunglobulin
Inj.	Injektion
IR	Infusionsbedingte Reaktion
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KIT	Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Ls-Doxorubicin	Liposomales Doxorubicin
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (Left ventricular ejection fraction)
m	Meter
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MUGA	Multigated Radionuklid-Angiographie
MwSt	Mehrwertsteuer
NCCN	National comprehensive cancer network
NCI	National Cancer Institute
NOS	Nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified)
n. z.	Nicht zutreffend
PDGF	Thrombozytenwachstumsfaktor (Platelet Derived Growth Factor)
PDGFR α	Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor α (Platelet Derived Growth Factor Receptor α)
PopPK	Populations-basierte-pharmakokinetische Analyse
PS	Performance-Status
Pred.	Prednisolon
PZN	Pharmazentralnummer
RARECARE	Surveillance of Rare Cancers in Europe
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results-Programm
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis
u. a.	Unter anderem
UICC	Union International Contre le Cancer
UKG	Echokardiographie
μ L	Mikroliter
UN	Vereinte Nationen (United Nations)
USA	United States of America

Abkürzung	Bedeutung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
z. T	Zum Teil
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Olaratumab (LartruvoTM) ist zugelassen in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1].

Olaratumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2]. Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [3].

Eine entsprechende Bestätigung ist Gegenstand der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 5. März 2015 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgang: 2014-B-135) [4].

Olaratumab wurde auf Grundlage einer randomisierten Phase-Ib/II-Studie zugelassen, in der Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben gezeigt hat [5-6]. Diese Studie stellt somit ohne Festlegung einer ZVT die Basis für die Erstellung dieses Dossiers und für die Bewertung dar.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Olaratumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2]. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [3].

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 5. März 2015 stattgefunden (Vorgang: 2014-B-135). Dessen Niederschrift bestätigt die zuvor genannten Sonderregelungen bei der Bewertung von Orphan Drugs und das Erfordernis, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen [4].

Olaratumab wurde auf Grundlage einer randomisierten Phase-Ib/II-Studie zugelassen, in der Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben gezeigt hat [5-6]. Diese Studie stellt somit ohne Festlegung einer ZVT die Basis für die Erstellung dieses Dossiers und für die Bewertung dar.

Der Orphan Drug Status von Olaratumab für die Therapie des Weichgewebesarkoms wurde auf Grundlage aktueller Prävalenzzahlen und eines gezeigten signifikanten Nutzens im Rahmen der Zulassung durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt [7].

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen [1].

Der Status von Olaratumab als Orphan Drug ist auf der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) Homepage dokumentiert [2]. Zudem wurde der Orphan Drug Status vom COMP bestätigt [7].

Die Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs (Vorgang: 2014-B-135) liegt dem Dossier anbei [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Lartruvo™ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Olaratumab for the treatment of soft tissue sarcoma. Committee for Orphan Medicinal Products, 2015 February. Report No.: EMA/COMP/25527/2015. 2015. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/04/human_orphan_001537.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-135. Olaratumab. 05.03.2015.
5. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR α Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Clinical Study Report. 2015.
6. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016.
7. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product: Lartruvo. 6 October 2016 EMA/COMP/656497/2016 Rev.; EMA/OD/266/14.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einführung zum Weichgewebesarkom - Begriffsdefinition

Die relevante Zielpopulation für eine Olaratumab-Kombinationstherapie mit Doxorubicin sind erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1].

Im Folgenden wird der aktuellere Begriff Weichgewebesarkom verwendet. Die als synonym anzusehende Bezeichnung Weichteilsarkom wird jedoch beim Zitieren entsprechender Indikationstexte aus Fachinformationen wörtlich übernommen.

Zusammenfassung und Überblick

Als Sarkome werden maligne mesenchymale Tumore bezeichnet. Sie werden grob in Weichgewebe- und Knochensarkome unterteilt [2-3]. Die Familie der mesenchymalen Tumore wird jedoch üblicherweise in zwei große Kategorien eingestuft: Weichgewebesarkome mit einem Anteil von circa (ca.) 80% sowie Knochensarkome mit ca. 20% [3-4]. Da die Zulassung von Olaratumab nur für die Weichgewebesarkome gilt [1], wird auf die Knochensarkome nicht weiter eingegangen. Ebenfalls nicht weiter dargestellt werden die durch die Olaratumab-Zulassung nicht abgedeckten gastrointestinalen Stromatumore (Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST) [5].

Insgesamt stellen Weichgewebesarkome nur etwa 1% aller malignen Tumore bei Erwachsenen und etwa 15% der Malignome bei Kindern und Jugendlichen dar [6]. Erschwerend kommt hinzu, dass diese seltene Tumorentität in mindestens 50 histologische Subtypen zerfällt, die sich biologisch unterscheiden und daher auch zunehmend differenziert therapiert werden [7-8].

Weichgewebesarkome können aus verschiedenen Geweben entstehen [9], wie zum Beispiel (z. B.) dem Binde-, Fett-, Muskel-, Gefäß-, peripherem Nerven- und viszeralem Gewebe [10] und weisen dadurch eine große Heterogenität auf [3]. Weichgewebesarkome treten prinzipiell in jeder Region des Körpers auf, allerdings sind die unteren Extremitäten die am häufigsten betroffenen Lokalisationen [11].

Die meisten Weichgewebesarkome imponieren als schmerzlose, zufällig entdeckte Tumore, die zumindest initial trotz eines vergleichsweise großen Volumens klinisch unauffällig sind. In Verbindung mit ihrer Seltenheit, führt dies häufig zu einer Fehldiagnose als benigne Erkrankung [11].

Zur kurativen Therapie von lokalisierten Weichgewebesarkomen kommt eine definitive Chirurgie, mit oder ohne postoperative Strahlentherapie, zum Einsatz. Als zusätzliche Therapieoption kann eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden.

Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Erkrankung gilt dagegen die Chemotherapie als Standardtherapie [2,4,11].

Zahlreiche Faktoren bestimmen die Prognose der Patienten in Bezug auf Tumorprogression, Rezidivrisiko und Mortalität. Neben demographischen Prognosefaktoren (z. B. Alter >60 Jahre) gibt es für die Weichgewebesarkome eine Reihe von spezifischen Bewertungskriterien. Dazu zählen das Tumorstadium gemäß der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation nach der Union International Contre le Cancer (UICC), die Tumormalignität (Grading) und das Ergebnis der Operation (Resektionsstatus). Von großer prognostischer Relevanz ist auch die Bestimmung des histologischen Subtyps [3,9,12-13].

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der meisten Weichgewebesarkome ist unbekannt. Die Mehrzahl der Weichgewebesarkome entstehen ohne erkennbare auslösende Ursachen. Eine typische Sequenz von Stadien in der Tumorentwicklung, z. B. aufgrund einer graduellen Akkumulation von genetischen Veränderungen mit zunehmender histologischer Malignität scheint nicht vorzuliegen. Andererseits spielen spezifische Mutationen und sonstige genetische Veränderungen bei einigen Subtypen des Weichgewebesarkoms eine Rolle. So konnte erstmals 1984 mit zytogenetischen Methoden eine spezifische Translokation als möglicher Mechanismus für die Sarkomentstehung nachgewiesen werden [8].

Auch gibt es Hinweise auf eine hereditäre Komponente bei der Tumorentstehung, z. B. in Form eines familär gehäuften Auftretens von Weichgewebesarkomen [11].

In seltenen Fällen von Weichgewebesarkomen können genetische oder Umweltfaktoren, wie Bestrahlung, Virusinfektionen oder eine Immundefizienz (genetisch oder z. B. im Rahmen einer HIV-Infektion) mit deren Entwicklung assoziiert sein. Es existieren ebenso einzelne Berichte über die Entwicklung von Sarkomen in Narbengewebe, an Frakturstellen sowie im Bereich von chirurgischen Implantaten. Einige Angiosarkome gehen aus chronischen Lymphödemen hervor [11].

Risikofaktoren, die in verschiedenen Studien zur Entstehung von Weichgewebesarkomen beschrieben wurden, sind unter anderem (u. a.):

Umweltrisikofaktoren

Vinylchlorid [13-14], Emissionen von Müllverbrennungsanlagen [15], bestimmte Herbizide [11,16], Thorotrast (Röntgenkontrastmittel), Arsen [13], Dioxin [17] und Bestrahlung [11,13].

Genetische Faktoren

Verschiedene Mutationen, z. B. Neurofibromatose vom Typ 1 [11] oder das Li-Fraumeni Syndrom [18].

Virusinfektionen

Das Eppstein-Barr-Virus [11].

(Natürlicher) Verlauf der Erkrankung

Generell wachsen Weichgewebesarkome initial innerhalb des anatomischen Bereiches, in dem sie entstanden sind, was damit zunächst das Ausmaß des Tumorwachstums begrenzt. Mit der Progression des Tumors, wird die Wand eines Kompartments verletzt (z. B. die Faszie eines Muskels) und der Tumor bricht in die umgebenden Bereiche ein [19].

Die Geschwindigkeit des Wachstums variiert mit der Aggressivität der Tumore. Sie neigen zu einem sphärischen Wachstum. Niedrigmaligne Tumore entwickeln sich über einen langen Zeitraum und können mit benignen Tumoren (z. B. Lipomen) verwechselt werden [20-21].

Metastasierung

Weichgewebesarkome metastasieren in der Regel auf dem Blutweg, wobei die Lunge das häufigste Ziel der Metastasierung ist (ca. 23-38%) [19,22]. Weichgewebesarkome der Extremitäten und des Stammes verursachen die Mehrzahl der Lungenmetastasen (65%), die retroperitonealen Sarkome sind für ca. 9% der Lungenmetastasen verantwortlich [22]. Abdominelle sowie Weichgewebesarkome des Beckens metastasieren üblicherweise in die Leber (und Lunge), obwohl genaue Daten zur Häufigkeit nicht vorliegen [19]. Andere Subtypen hochmaligner Sarkome (z. B. Rhabdomyosarkome, epithelioide, klarzellige, synoviale und vaskuläre Sarkome) neigen zu regionalen Lymphknotenmetastasen [23].

Trotz aller Fortschritte in der Therapie versterben immer noch die meisten Patienten innerhalb von 12-15 Monaten nach Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums an ihrem Weichgewebesarkom, was Gesamtüberlebensraten von ca. 8% nach fünf Jahren entspricht [24-25].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Alter

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) beträgt das mediane Alter bei Diagnose 65 Jahre [11]. Ein Auftreten ist grundsätzlich in allen Altersstufen beschrieben, bei Erwachsenen zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [26], jedoch betrifft die Mehrzahl der Weichgewebesarkome Patienten über 50 Jahre [27]. Die verschiedenen histologischen Subtypen treten aber nicht gleich über alle Altersstufen verteilt auf. Leiomyosarkome, Liposarkome und undifferenzierte pleomorphe Sarkome sind am häufigsten bei älteren Patienten, synoviale Sarkome bei jungen Erwachsenen und Rhabdomyosarkome bei Kindern [11].

Geschlecht

Die Inzidenz der Weichgewebesarkome scheint bei Männern etwas höher zu sein als bei Frauen. Die EURO CARE/International Agency for Research on Cancer (IARC)/UN Populationsstudie berichtet (weltweit) eine Inzidenz der Weichgewebesarkome von 0,6 bis 6,2 pro 100.000 Personenjahre für Männer und 0,5 bis 5,2 für Frauen [28]. Eine weitere Studie in drei europäischen Regionen über zwei Jahre (2005-2008) ermittelte altersstandardisierte Inzidenzraten pro 100.000 Personenjahre für Weichgewebesarkome (ohne GIST und Kaposi-Sarkom, aber mit Ewing Sarkom) von 3,58 für Männer und 2,55 für Frauen [29]. Im Surveillance of Rare Cancers in Europe (RARECARE) Projekt wurde jedoch eine etwas höhere Inzidenz bei Frauen als bei Männern ermittelt (5,0 versus (vs.) 4,4 pro 100.000 pro Jahr) [30]. In der Zusammenfassung kann mit Ausnahme der Uterussarkome insgesamt nicht von einer unterschiedlichen Geschlechterdisposition ausgegangen werden [26].

Das Robert Koch-Institut (RKI) nennt - allerdings lediglich unter Berücksichtigung der Erfassung von der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10)-Codes C46-C49 - ein mittleres Erkrankungsalter von 65 Jahren für Männer und von 69 Jahren für Frauen, zudem eine leicht erhöhte Neuerkrankungsrate für Männer [31].

Klinik, Symptomatik und Lokalisation

Die meisten Weichgewebesarkome führen als schmerzlose, zufällig entdeckte Tumore zumindest initial trotz vergleichsweise großem Volumen zu einer geringen Beeinträchtigung. In Verbindung mit ihrer Seltenheit, resultiert dies häufig in einer Fehldiagnose einer benignen Erkrankung [11].

Die Symptome eines Weichgewebesarkoms können in Abhängigkeit des histologischen Subtyps vielfältig und unspezifisch sein [32], was zur einer verzögerten bzw. zu einer falschen Diagnose beitragen kann [33-34]. Ein Beispiel hierfür sind Patienten mit intra-abdominalen oder retroperitonealen Sarkomen, die häufig unspezifische abdominelle Beschwerden und gastrointestinale Symptome aufweisen [11].

Obwohl Weichgewebesarkome im gesamten Körper auftreten können, sind die unteren Extremitäten die am häufigsten betroffene Lokalisation [11]. In Abhängigkeit der unterschiedlichen Erfassungen finden sich Häufigkeiten von 50% [13] bzw. 60% [3,6] für die Extremitäten, 40% für den Körperstamm und Retroperitoneum [13], 10% [13] bzw. 15-20% [6] für den Kopf-Hals-Bereich sowie 22% für den viszeralen Bereich [32] oder GIST (20-35%) [6].

Uterine Sarkome

Die spezielle Gruppe der uterinen Sarkome stellen heterogene Malignome der Uterusmuskulatur, des endometrialen Stromas oder des uterinen Bindegewebes dar. Sie machen 3-9% aller Malignome des Uterus aus. Die Inzidenz liegt bei ca. 1,5 (Kaukasier)-3 (Afro-Amerikaner) pro 100.000 Einwohner. Die deutsche S2K-Leitlinie bezieht sich neben extrem seltenen Formen auf die häufigeren Entitäten wie Leiomyosarkome, endometriale Stromasarkome, undifferenzierte uterine Sarkome und Adenosarkome. Am häufigsten finden sich Leiomyosarkome mit 60-70% der uterinen Sarkome bzw. 1-2% aller uterinen Malignome [35].

Das mediane Erkrankungsalter für uterine Leiomyosarkome liegt bei 50 Jahren. Klinisch können Blutungsstörungen und je nach Größe des Befundes Druckscheinungen in der Scheide und im Abdomen angegeben werden. Oft sind die Patientinnen asymptomatisch und die Diagnosen in der Regel Zufallsbefunde [35].

Uterine Leiomyosarkome sind sehr aggressive Tumore und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, selbst dann, wenn der Tumor noch auf den Uterus begrenzt ist. Die Rezidivraten schwanken zwischen 53% und 71% [35].

Klassifikation der WHO von 2013

Das Klassifikationssystem der WHO für Krebs stellt eine weltweit akzeptierte Nomenklatur dar.

Seit der Aktualisierung von 2013 klassifiziert die WHO Weichgewebesarkome (einschließlich der malignen Sarkome) wie nachfolgend beschrieben [11]:

- Adipozytische Tumore (z. B. Liposarkom)
- Fibroblastische/Myofibroblastische Tumore
- Fibrohistiozytäre Tumore
- Tumore der glatten Muskulatur (z. B. Leiomyosarkom)
- Perizytische (perivaskuläre) Tumore
- Tumore der quergestreiften Muskulatur
- Vaskuläre Tumore (z. B. Angiosarkom)

- Knorpel-Knochen-Tumore
- GIST
- Nervenscheidentumore
- Tumore mit unklarer Differenzierung
- Undifferenzierte/nicht klassifizierte Sarkome

Diese Subtypen/Histologie einschließlich ihrer Verteilung in Europa und den USA werden im folgenden Abschnitt näher beschrieben. Im Gegensatz zum ICD-10-Code, wird die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (The International Classification of Diseases for Oncology, 3. Edition (ICD-O-3)) verwendet, um die Lage und die Histologie der Tumore zu kodieren [36]. Die für Weichgewebesarkome verwendeten ICD-O-3 (Topographie)-Kodierungen reichen von C38.0 - Herz - bis zu C49.9 - subkutanes Bindegewebe und andere Weichgewebe, not otherwise specified - (NOS, nicht weiter spezifiziert). Die ICD-O-3 Histologie-Kodierungen sind: 8800-8820, 8823-8935, 8940-9136, 9142-9582 [10].

Eine Weiterentwicklung der pathologischen Untersuchungsmethoden hat zu einer Reklassifikation von Tumoren und der Identifizierung von neuen histomorphologischen Typen/Subtypen geführt. Als Ergebnis wurden in den letzten 20 Jahren verschiedene Tumore (z. B. GIST [37]) als Weichgewebesarkome reklassifiziert, während andererseits größere Entitäten des Weichgewebesarkoms in kleinere Subtypen unterteilt wurden. Dies trägt dazu bei, dass die wahre Inzidenz der Weichgewebesarkome unterschätzt wird, insbesondere in älteren Registerauswertungen vor 2001, die GIST und andere Tumore nicht als Weichgewebesarkome erfasst haben [4].

Subtypen/Histologie

Wie bereits zuvor beschrieben, werden die Weichgewebesarkome grundsätzlich in GIST und Nicht-GIST Tumore differenziert. Diese Einteilung hat aufgrund des großen Stellenwertes von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) bei GIST eine hohe therapeutische Relevanz [4].

Darüber hinaus wird das Weichgewebesarkom in viele Subtypen unterteilt. Die häufigsten histologischen Subtypen werden im Folgenden kurz charakterisiert:

Gut differenzierte Liposarkome

Je nach Referenz machen Liposarkome ca. 25% der Weichgewebesarkome aus. Üblicherweise, schmerzlos, langsam wachsend, tief-sitzend, können sie selbst nach größerem Wachstum für Jahre undiagnostiziert bleiben und treten insbesondere im Peritoneum, indolenter, nicht metastasierender Tumor auf [8,38-40].

Dedifferenzierte hochmaligne Liposarkome

Hochmalignes, nicht aus Fettgewebe hervorgegangenes Sarkom, durch Transformation eines vorbestehenden gut differenzierten Liposarkoms, häufig bei jüngeren Patienten (40-50 Jahre), Auftreten am häufigsten im Retroperitoneum und an den Extremitäten [8,41-42].

Leiomyosarkome

Je nach Referenz macht dieses Sarkom ca. 24% aller Weichgewebesarkome aus [43]; häufiger bei älteren Erwachsenen, Entstehung aus Zellen der glatten Muskulatur (im ganzen Körper, am häufigsten Uterus, Retroperitoneum Gastrointestinaltrakt, zudem Blutgefäße, Haut), Tumore weisen komplexe Genetik auf, Mutationen in verschiedenen Genen [8,44-45].

Undifferenzierte pleomorphe Sarkome

Früher klassifiziert als maligne fibröse Histiozytome, üblicherweise bei Patienten über 40 Jahre, häufig aggressive Tumore [46-47].

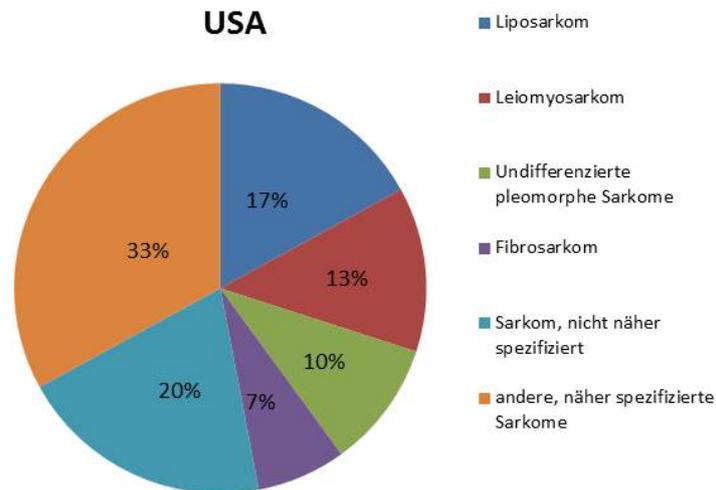
Die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Subtypen wurde in einer Reihe von epidemiologischen Studien untersucht. Die Ergebnisse variieren zwischen den unterschiedlichen geographischen Regionen und können z. B. durch Fehlklassifikationen sowie wiederholte Änderungen der histologischen Klassifikationssysteme der Sarkome begründet werden [3].

Die häufigsten Weichgewebesarkome und die relative Häufigkeit der verschiedenen Subtypen wurden in drei europäischen Regionen [29] und den USA im Surveillance, Epidemiology and End Results-Programm (SEER, 1975-2012) untersucht und in diesen wie folgt ermittelt [48]:

- GIST (23,6% in Europa, 9,7% in den USA)
- Liposarkome (17,1% in Europa, 7,6% in den USA)
- Leiomyosarkome (16,2% in Europa, 11,6% in den USA)
- Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (frühere Bezeichnung: maligne fibröse Histiozytome) (3,6% in Europa, 4,9% in den USA)
- Synoviale Sarkome (2,2% in Europa, 1,8% in den USA)
- Maligne periphere Nervenscheidentumore (1,3% in Europa, 1,5% in den USA).

Im RARECARE Projekt zeigte sich eine Verteilung der Histologien in der europäischen Union (EU) wie folgt: Leiomyosarkome 20%, Sarkome NOS 18%, Liposarkome 10% (darunter: 22% gut differenzierte oder dedifferenzierte, 23% myxoide oder rundzellige Liposarkome, 9% pleomorphe), maligne fibröse Histiozytome 8%. Das Leiomyosarkom war zudem der häufigste Sarkomtyp des Uterus (56%) [30].

In den USA (SEER, November 2013 data submission) wurde für Nicht-GIST Tumore entsprechend Abbildung 3-1 folgende Verteilung der histologischen Subtypen ermittelt [49]:



Quelle: [49]

Abbildung 3-1: Weichgewebesarkome im SEER-Projekt-Verteilung der Histologien

Deutsche Daten zur Verteilung der histologischen Subtypen einschließlich GIST wurden getrennt nach Geschlechtern von Ressing et. al erhoben und werden in Tabelle 3-1 dargestellt:

Tabelle 3-1: Inzidenz und histologische Subtypen in Deutschland 2012 basierend auf einer Auswertung von deutschen Krebsregistern

Histologischer Subtyp	Anteil in %	Histologischer Subtyp	Anteil in %
Männer		Frauen	
GIST	23%	Komplexe Neoplasien ^a	21%
Sarkome NOS	16%	GIST	19%
Andere	16%	Andere	17%
Fibrosarkome	15%	Sarkome NOS	13%
Liposarkome	11%	Fibrosarkome	9%
Nicht-uterine Leiomyosarkome	9%	Nicht-uterine Leiomyosarkome	8%
Angiosarkome	6%	Liposarkome	7%
Komplexe Neoplasien ^a	4%	Angiosarkome	6%

a: Gemischte/Stromale Neoplasien gemäß ICD-O-3 (8930-8991) und andere (8711/9040-9044/9580-9581)
 GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; NOS: not otherwise specified
 Quelle: von Ressing et. al. [50]

Stadieneinteilung und Grading

Zur Beurteilung des Tumors wird neben der histologischen Einstufung das klinische Stadium sowie der Malignitätsgrad (Grading) bestimmt [10].

TNM Klassifikation

Das klinische Stadium wird entsprechend der TNM-Klassifikation bestimmt. Bei Weichgewebesarkomen wird zunächst die Tumorgröße und -lage (oberflächlich vs. tief), dann der Befall von Lymphknoten und schließlich die Fernmetastasierung berücksichtigt. Zur Bestimmung des Stadiums kommen üblicherweise bildgebende Verfahren gefolgt von einer Biopsie zum Einsatz [10].

Gemäß der Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO), sollten die derzeitigen Klassifikationen zur Stadieneinteilung verbessert werden [2].

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC, 2010) verwendet, wie in nachfolgender Tabelle 3-2 beschrieben, die TNM-Klassifikation basierend auf der Größe und Ausdehnung des Primärtumors in das umgebende Gewebe (T), der Anzahl der befallenen regionären Lymphknoten (N) sowie dem Fehlen oder dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation	
T Primärtumor: Größe und Ausdehnung	
T	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤ 5 cm in der größten Ausdehnung ^a
T1a	Oberflächlichlicher Tumor
T1b	Tiefer Tumor
T2	Tumor > 5 cm in der größten Ausdehnung ^a
T2a	Oberflächlichlicher Tumor
T2b	Tiefer Tumor
N Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

TNM-Klassifikation
<p>a: Oberflächlicher Tumor: lokalisiert ausschließlich über der oberflächlichen Faszie ohne Invasion der Faszie; tiefer Tumor: lokalisiert ausschließlich unterhalb der oberflächlichen Faszie, oder oberhalb der Faszie mit Invasion der oder durch die Faszie, oder sowohl oberhalb und unterhalb der Faszie. Retroperitoneale, mediastinale oder Beckensarkome werden als tiefe Tumore klassifiziert [11].</p> <p>Cm: Zentimeter</p> <p>Quelle: [10-11]</p>

Grading der FNCLCC

Bei Weichgewebesarkomen geht das histopathologische Grading (G) zur Festlegung des Malignitätsgrades in das Tumorstadium ein [7]. Das Grading (G1-G3) korreliert eng mit dem krankheitspezifischen Überleben [10]. Das in Europa verwendete Grading-System, der französischen Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), bewertet wie in Tabelle 3-3 beschrieben, den histologischen Subtyp, die Mitoserate und den Nachweis bzw. das Ausmaß von Nekrosen und teilt die Tumore in drei Malignitätsgrade (G1-G3) ein [10].

Tabelle 3-3: Grading System der französischen Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)

Histologischer Parameter	Definition
Tumor-Differenzierung (Score)	
Score 1	Sarkome mit Ähnlichkeit zu normalem mesenchymalem Gewebe und schwer von benignen Tumoren unterscheidbar
Score 2	Sarkome, für die eine histologische Typisierung gesichert ist
Score 3	Embryonale und undifferenzierte Sarkome, synoviale Sarkome, Sarkome von unklarem Typ
Mitoserate (Score)	
Score 1	0-9 Mitosen pro 10 high-power field (HPF) ^a
Score 2	10-19 Mitosen pro 10 high-power field (HPF) ^a
Score 3	>19 Mitosen pro high-power field (HPF) ^a
Tumornekrosen (Score)	
Score 0	Keine Nekrosen
Score 1	<50% Tumornekrosen
Score 2	≥50% Tumornekrosen

Histologischer Parameter	Definition
Summenscore der Parameter (histologischer Malignitätsgrad)	
Grad 1	2 oder 3
Grad 2	4 oder 5
Grad 3	6, 7, oder 8
a: hochauflösendes Gesichtsfeld des Mikroskopes Quelle: [11]	

Finale Stadieneinteilung

Entsprechend Tabelle 3-4 ergeben die Parameter T, N, M und G in Kombination abschließend die finale Stadieneinteilung:

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung

Stadium	T	N	M	G
Stadium IA	T1a, T1b	N0	M0	G1
Stadium IB	T2a, T2b	N0	M0	G1
Stadium IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3
Stadium IIB	T2a, T2b	N0	M0	G2
Stadium III	T2a, T2b Jedes T	N0 N1	M0 M0	G3 Jedes G
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G
Quelle: [11]				

Die gleichen Kriterien werden im Falle eines Restagings bei einem Rezidiv verwendet [10].

Molekulargenetische Veränderungen und Einteilung

Die zunehmende Verfügbarkeit molekularbiologischer Analyseverfahren und das wachsende Verständnis der Biologie der Sarkome bietet die Möglichkeit einer molekulargenetischen Einteilung. Die Weichgewebesarkome können aufgrund ihrer genetischen Signaturen in zwei Gruppen unterteilt werden.

In der ersten Gruppe werden Weichgewebesarkome mit spezifischen genetischen Veränderungen wie z. B. Mutationen, chromosomalen Translokationen oder Genamplifikationen zusammengefasst. Zu den mutationsbedingten Weichgewebesarkomen gehören die GIST, zu den Translokations-assoziierten Sarkomen die myxoiden Liposarkome, die synovialen Sarkome oder die alveolären Weichgewebesarkome und zu denen mit Genamplifikationen die gut differenzierten Liposarkome [8]. Der Nachweis solcher charakteristischer Veränderungen kann die Diagnose bestätigen. Leider sind nur wenige dieser genetischen Veränderungen therapeutische Angriffspunkte, wie z. B. die Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase (KIT)-Mutationen bei GIST [8].

Die zweite Gruppe schließt solche mit nicht spezifischen und nicht rezidivierenden genetischen Alterationen mit komplexen Karyotypen ein. Diese umfassen z. B. Leiomyosarkome oder vaskuläre Sarkome [8].

Diagnose und Screening

Die klinische Beurteilung der Weichgewebesarkome schließt die (histologische) Diagnose, das Staging und das Grading der Tumore ein. Dazu werden bildgebende Verfahren, wie Ultraschall, Röntgen, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), und Biopsien verwendet [10-11].

Ultraschall ist aufgrund einfacher Handhabung und der niedrigen Kosten häufig die initiale Untersuchungsmethode, allerdings eher unspezifisch [11]. Nachfolgend werden MRT und CT durchgeführt, wobei die MRT der CT überlegen ist und daher die Methode der Wahl darstellt [26], jedoch beide Methoden gleichwertig für die Darstellung von abdominellen Sarkomen genutzt werden können [11].

Da Weichgewebesarkome insgesamt selten sind, werden sie häufig spät und verzögert diagnostiziert [11]. In einer britischen Studie betrug die mediane Zeit von der ersten Vorstellung des Patienten bis zur Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum 25 Wochen (mittlerer Wert: 83,1 Wochen) [51]. Genaue Informationen hinsichtlich des Anteils der fehlerhaft diagnostizierten Patienten und der Dauer von der Entdeckung des Tumors bis zur korrekten Klassifikation sind nicht verfügbar. Mögliche Differentialdiagnosen schließen benigne Erkrankungen wie benigne Lipome, Lymphangiome, Leiomyome und Neurome, aber auch maligne Karzinome, Melanome oder Lymphome ein [52].

Zusätzlich zu einer konventionellen morphologischen Untersuchung kann eine molekulare Diagnostik bzw. Genotypisierung ergänzend durchgeführt werden und wird z. T. als wesentlich für eine individuellere Therapie bezeichnet [8,53]. Eine molekularpathologische Bestätigung liefert zusätzliche diagnostische Sicherheit und wird wahrscheinlich in Zukunft für die Bestätigung bestimmter histologischer Subtypen obligat [54].

Prognosefaktoren/Risikofaktoren für eine Tumorprogression

Klinische, mit der Prognose der Patienten assoziierte Faktoren (Tumorprogression, Rezidive, Mortalität) sind [9,12-13]:

- Alter >60 Jahre
- Tumorgröße: Tumore >5 Zentimeter (cm; größte Ausdehnung)
- Hochmaligne Histologie mit hoher mitotischer Aktivität: G2/G3 Grading
- Tumorlokalisation [55]
- Lokalisierter vs. metastasierter Tumor [55]

Niedrigmaligne Weichgewebesarkome, die durch ein normales Erscheinungsbild ihrer Zellen und eine geringe Progressionsrate [7] charakterisiert sind weisen eine geringe Metastasierungsrate (<15%) [19] auf. Hochmaligne Weichgewebesarkome besitzen eine deutlich höhere Neigung zur Metastasierung (>40% [19] bzw. 50-60% [52]).

Rezidive

Weichgewebesarkome rezidivieren nach einer initialen Therapie bei ca. 50% der Patienten [56]. Der Malignitätsgrad bedingt die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Auftretens von lokalen Rezidiven. Die meisten Rezidive treten in den ersten fünf Jahren nach Diagnose auf, bei niedrigmalignen auch später [57]. Rezidive sind häufiger, wenn Patienten nicht in spezialisierten Zentren behandelt werden [13].

Überlebensraten

Während bei 10% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen vorliegen, ist bei 40-60% der Patienten mit undifferenzierten (G2/3)-Tumoren, die tief sitzen und größer als 5 cm sind (Stadium IIIB), trotz lokaler Tumorkontrolle, mit der Entwicklung von Metastasen, insbesondere in der Lunge, zu rechnen [54].

Das krankheitsfreie Überleben hat infolge von multidisziplinären Therapieansätzen sowie einem standardisierten therapeutischen Vorgehen in den letzten Dekaden zugenommen. Die geschätzten 5-Jahres-Überlebensraten über alle Subtypen und Stadien betragen in europäischen und internationalen Erfassungen ca. 50% (58% im RARECARE Projekt [30]), für das fortgeschrittene/metastasierte Stadium etwa 20-50% und für Patienten mit einem metastatischen Rezidiv ca. 15%. Das Überleben ist jedoch auch vom histologischen Subtyp abhängig [3].

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten werden mit 60% für Deutschland (Daten aus elf Bundesländern) und mit 66% für die USA angegeben, wobei Patienten mit Liposarkom das längste Überleben aufwiesen [58].

Insgesamt (über alle Stadien hinweg) betragen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Erwachsenen ca. 50% bis 60% in Abhängigkeit von Grading, Tumorgröße und -tiefe, Lokalisation und histologischem Subtyp. Eine Analyse von 56.479 Fällen durch SEER von 2002-2011 ergab für die USA in der Zeit vor 2008 über alle Stadien hinweg eine 5-Jahres-Überlebensrate von 71,2% [59]. Für Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom kann mit medianen Überlebenszeiten von ca. zwölf Monaten gerechnet werden. Allerdings werden in Abhängigkeit von der Histologie auch Überlebenszeiten von mehr als zehn Jahren für Patienten in metastasierten Stadien berichtet [60]. Es besteht zudem eine Tendenz zu einem längerem Gesamtüberleben durch eine bessere Therapie.

Zu den stadienbezogenen 5-Jahres-Überlebensraten liegen je nach Quelle abweichende Angaben vor. Sie betragen gemäß Tabelle 3-5 im Stadium I ca. 90%, im Stadium II 81% und im Stadium III 56%, wobei keine Informationen zu Sarkomen im Stadium IV vorliegen.

Diese Angaben beruhen auf Daten zu Weichgewebesarkomen der Arme und Beine aus den USA [7]. Für andere Sarkom-Subtypen war das Überleben geringer, mit z. B. 5-Jahres-Überlebensraten von 40% bis 60% für die retroperitonealen Sarkome [7]. Andere Quellen nennen stadienadaptierte 5-Jahres-Überlebensraten von 80-90% für das Stadium I, 65-75% für II, 45-65% für III [26] und 10% für das metastasierte Stadium IV nach UICC [26,54].

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Stadium

Referenz	5-Jahres-Überlebensraten			
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
American Cancer Society (USA) [7]	90%	81%	56%	-
Reichardt, 2016 [26]	80-90%	65-75%	45-65%	10%

Epidemiologische Daten speziell für Deutschland werden im Abschnitt 3.2.3 ausführlich dargestellt und diskutiert.

Charakterisierung der Zielpopulation

Olaratumab (LartruvoTM) ist zugelassen in Kombination mit Doxorubicin für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden. Es handelt sich also bei Olaratumab um eine neue Therapieoption für die Behandlung eines fortgeschrittenen Tumorstadiums.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Weichgewebesarkome stellen eine seltene Erkrankung mit zum Zeitpunkt der Erteilung der Orphan-Designation weniger als drei Betroffenen von 10.000 Einwohnern in der EU dar [61], mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von ca. 4-5/100.000/Jahr in Europa [2,30]. Der Orphan Drug Status eines Arzneimittels für diese Erkrankung berücksichtigt neben der Seltenheit auch deren Schweregrad sowie den Mangel von zugelassenen und alternativen Behandlungsoptionen [61].

Durch die schlechte Prognose von Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen und die eingeschränkten Therapiemöglichkeiten besteht einen hoher therapeutischer Bedarf für diese Patientenpopulation.

Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim Weichgewebesarkom

Einen Überblick über die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten bieten u. a. nationale und internationale Behandlungsempfehlungen, insbesondere die ESMO-Leitlinie für Weichgewebe- und viszerale Sarkome [2], die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Guideline [4] und die WHO mit der Klassifikation der Weichgewebesarkome [11]. Eine standardisierte nationale S3-Leitlinie existiert bisher nicht, ist aber bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) beantragt und wird im Zeitraum von 2017-2019 erarbeitet werden. Die deutschen Therapiealgorithmen Onkologie besitzen trotz hoher Aktualität keinen formalen Leitlinien-Charakter, sondern stellen praxisnahe Behandlungsempfehlungen für den klinischen Alltag dar [62]. Die drei Säulen der Sarkomtherapie sind grundsätzlich die chirurgische Intervention, die Strahlentherapie und die Chemotherapie.

Chirurgische Intervention/Amputation

In den 1970er Jahren wurden bei ca. 50% der Patienten mit Sarkomen die betroffenen Extremitäten zur lokalen Tumorkontrolle amputiert. Dennoch starb ein großer Teil der Patienten an ihrer metastasierten Erkrankung, so dass in der Folge zunehmend Extremitäten erhaltende chirurgische Maßnahmen eingesetzt wurden. Dennoch werden ca. 5% der Patienten, deren Tumor nicht mit einer Extremitäten erhaltenden Methode reseziert werden kann, weiterhin amputiert [52].

Andere Quellen berichten von bis zu 10% der Patienten, bei denen eine Amputation erforderlich wird [63].

Lokalisierte Erkrankung

Eine möglichst vollständige chirurgische Resektion ist die Standardtherapie für alle Patienten mit einer lokalisierten Erkrankung im Stadium I-III [2,4,6]. Das grundsätzliche Ziel ist die R0-Resektion des Weichgewebesarkoms im gesunden Gewebe [6]. Der minimale Sicherheitsabstand hängt von zahlreichen Faktoren einschließlich des histologischen Subtyps, der präoperativen Therapien und der anatomischen Gegebenheiten ab [2]. Sarkome der Extremitäten oder des Stammes können beispielsweise häufig mit Resektionsrändern von 1-2 cm [11] chirurgisch behandelt werden. Eine prä- oder postoperative Radiotherapie wird insbesondere bei den resezierbaren Stadien II oder III [4] bzw. bei hochmalignen Tumoren [60] ergänzt. Eine postoperative Strahlentherapie senkt signifikant das Risiko für Lokalrezidive [26]. Der Stellenwert einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie ist abhängig vom histologischen Subtyp und der Tumorlokalisation und nicht abschließend geklärt. In randomisierten Studien konnte durch eine Chemotherapie das krankheitsfreie Überleben verlängert werden. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde in einer randomisierten Studie mit Epirubicin+Ifosfamid gezeigt und konnte auch in einer Meta-Analyse bestätigt werden.

Aufgrund des insgesamt aber geringen Nutzens ist der Einsatz einer präoperativen Chemotherapie mit Antrazyklinen und Ifosfamid nur bei hochmalignen Tumoren und selektierten Patienten in Abhängigkeit der Histologie in Betracht zu ziehen [11]. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie ist insgesamt nicht abschließend geklärt. Eine Meta-Analyse konnte zwar limitierte, aber nicht signifikante Effekte hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens zeigen [2], einen Standard bildet die adjuvante Chemotherapie allerdings nicht.

Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Stadiums

Die 2011 zuletzt aktualisierte deutsche Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ist veraltet und wird daher im Folgenden nicht weiter dargestellt. Es liegen aber auf nationaler Ebene die 2016 aktualisierten Therapiealgorithmen Onkologie für Weichgewebesarkome vor [62].

Auf europäischer Ebene haben die ESMO Clinical Practice Guidelines Leitliniencharakter und bilden die wesentliche Grundlage der folgenden Darstellungen.

In der palliativen Behandlungssituation sind erwachsene Patienten mit metastasierten, irresektablen Weichgewebesarkomen mit den derzeit verfügbaren systemischen Therapien nur selten heilbar. Die schlechte Prognose dieser Patienten korreliert mit einer geringen 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10%. Komplette Tumorremissionen sind mit den verfügbaren Zytostatika in der Erstlinien-Therapie bei weniger als 5-10% der Patienten erreichbar und die Mehrzahl der Patienten rezidiert bereits innerhalb relativ kurzer Zeit [54]. Interessanterweise wurde in einer großen Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie und der Prognose gefunden. Prognostisch günstig scheint vielmehr das Ausbleiben einer Tumorprogression zu sein, während das Ausmaß des Tumoransprechens keine prognostische Bedeutung hat [64].

Erstlinien-Therapie des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadiums

Für die Systemtherapie des Weichgewebesarkoms stehen nur wenige medikamentöse Optionen zur Verfügung. Diese werden primär auf Basis der Leitlinien unabhängig vom Zulassungsstatus (zugelassen vs. nicht zugelassen: Gemcitabin, Taxane) dargestellt. Für eine umfassende Auflistung der in der Indikation zugelassenen Präparate wird auf Modul 2 verwiesen. Das Anthrazyklin Doxorubicin gilt, seit seiner Identifizierung als aktiver Wirkstoff in den 1970er Jahren [65-66], als Standard in der Erstlinien-Therapie. Kombinationstherapien konnten zwar ein höheres Tumoransprechen, aber kein längeres Gesamtüberleben zeigen. Alle weiteren für die Indikation Weichgewebesarkom zugelassenen Substanzen wie Trabectedin, Pazopanib und Eribulin werden ab der Zweitlinien-Therapie nach Versagen einer anthrazyklinbasierten Erstlinien-Therapie eingesetzt.

Dementsprechend erwägen die Therapiealgorithmen Onkologie im metastasierten Stadium für Patienten mit gutem Allgemeinzustand bei deutlicher Tumorsymptomatik eine Kombinationstherapie von Doxorubicin+Ifosfamid. Ansonsten wird als palliativer Therapieansatz bei fehlenden spezifischen molekularen Charakteristika eine Doxorubicin-Monotherapie als Standard empfohlen [62].

Doxorubicin ist der aktivste Wirkstoff in der Monotherapie in Dosierungen von 60-75 mg/m² (Standarddosis: 75 mg/m²) mit Ansprechraten zwischen 10% bis 30% in klinischen Studien [60,67]. Das Ansprechen ist abhängig von der Dosisintensität. Dem gegenüber steht allerdings die höhere Toxizität bei höheren Dosen bzw. eine kumulative Toxizität von Doxorubicin (insbesondere Kardiotoxizität/Kardiomyopathie) [60]. Bezüglich des Gesamtüberlebens sind Zeiten von etwa einem Jahr, hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens von zwei bis fünf Monaten beschrieben [3].

Um eine höhere Remissionswahrscheinlichkeit und eine längere progressionsfreie Zeit zu erreichen, werden rasch progrediente, hochmaligne, chemotherapiesensitive Weichgewebesarkome bei bestehender klinischer Symptomatik meist mit einer Kombinationschemotherapie behandelt [54]. Die Ansprechraten in den meisten Kombinationstherapie-Studien liegen im Bereich von 40% bis über 50% [26]. Die Kombinationstherapie Doxorubicin+Ifosfamid zeigte in der großen EORTC 62012 Studie eine statistisch nicht signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens auf 14,3 Monate im Vergleich zu 12,8 Monaten für eine Doxorubicin-Monotherapie [68], sodass der primäre Endpunkt der Studie - Verbesserung des Gesamtüberlebens - nicht erreicht wurde.

Zusammenfassend gibt die europäische Leitlinie der ESMO hinsichtlich der Erstlinien-Therapie daher folgende Empfehlungen einschließlich des Empfehlungsgrades:

- Die Standard-Chemotherapie ist anthrazyklin- bzw. doxorubicinbasiert (I,A), gegebenenfalls (ggf.) in Kombination mit Ifosfamid. Es gibt jedoch keinen Beleg, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie mit Doxorubicin bezüglich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens überlegen ist.
- Eine alternative Option für die Subgruppe der Angiosarkome sind Taxane (Docetaxel) (III,B), ggf. in Kombination mit Gemcitabin (V,B).
- Für Leiomyosarkome ist die Kombination Doxorubicin+Dacarbazin eine mögliche Option bei einer geringen Evidenz für eine Wirksamkeit von Ifosfamid bei dieser Subentität (V,B).

Basierend auf dieser Ausgangssituation wird Olaratumab als sehr aussichtsreiche Substanz mit hochsignifikanter Verlängerung des Gesamtüberlebens und mit dem bislang besten Ergebnis in einer Erstlinien-Therapiestudie (Phase-II) bewertet [26].

Zweitlinien-Therapie

Die Therapiealgorithmen Onkologie nennen in Abhängigkeit der Histologien unterschiedliche mögliche Therapieoptionen in der Zweitlinie [62].

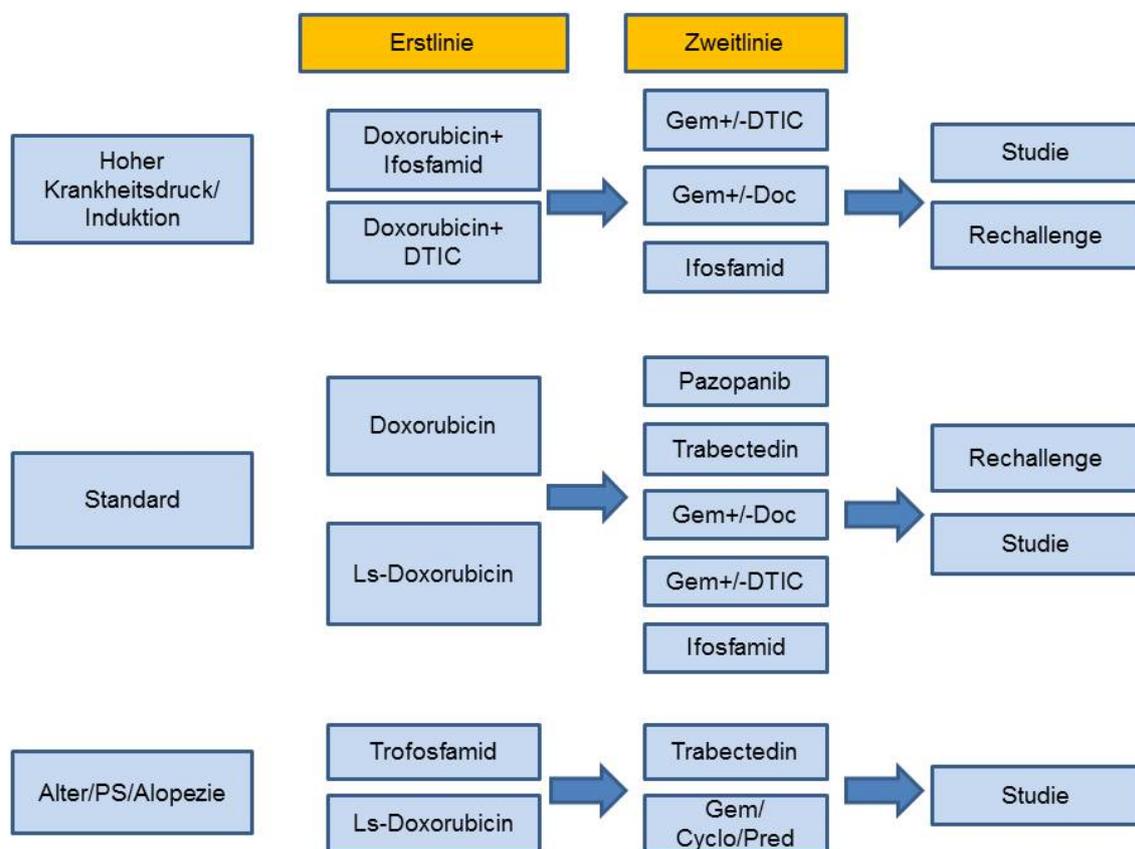
Die ESMO-Leitlinie gibt nach Versagen einer anthrazyklinbasierten Therapie oder entsprechender Kontraindikation bei z. T. geringer Evidenz folgende Empfehlungen für die Zweitlinien-Therapie:

- Patienten, die zuvor bereits eine Chemotherapie erhalten haben, können mit Ifosfamid behandelt werden. Hochdosis-Ifosfamid (14 g/m^2) kann eine Option sein für Patienten, die bereits mit einer Standard-Dosierung von Ifosfamid behandelt wurden (IV,C).
- Trabectedin ist eine geeignete und zugelassene Zweitlinien-Option (II,B) mit nachgewiesener Wirksamkeit insbesondere für Leiomyosarkome und Liposarkome. Zudem konnte bei myxoiden Liposarkomen eine besonders hohe Aktivität demonstriert werden. Ein klinischer Benefit kann mit Trabectedin allerdings auch bei anderen histologischen Subtypen erzielt werden.
- Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel zeigte in einer Studie eine größere Wirksamkeit als eine Gemcitabin-Monotherapie bei Leiomyosarkomen und undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (II,C); die Daten sind aber widersprüchlich und es besteht ein erheblicher Unterschied hinsichtlich der Toxizität. Gemcitabin zeigte auch als Monotherapie bei Leiomyosarkomen und Angiosarkomen Aktivität.
- Dacarbazin besitzt eine gewisse Aktivität in der Zweitlinie, z. B. beim Leiomyosarkom. Dacarbazin+Gemcitabin verbesserte hierbei in einer randomisierten Studie das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin alleine (II,B).
- Pazopanib ist mit einem signifikanten Vorteil hinsichtlich einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von drei Monaten in einer randomisierten Studie eine Option für Subtypen von Weichgewebesarkomen mit Ausnahme der Liposarkome (I,B) [2].

Sowohl in den USA [4] als auch in der EU steht Trabectedin für Zweit- und Folgelinien-Therapien zur Verfügung. Trabectedin wurde 2007 in der EU nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid zugelassen, bzw. zur Behandlung von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Wirkstoffe nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom [69].

Pazopanib steht in der EU für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms (mit Ausnahme von adipozytischen Sarkomen), die vorher eine Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvanten Therapie progredient wurden, zur Verfügung [70-71]. Das 2016 zugelassene Eribulin ist für Patienten mit einem fortgeschrittenen Liposarkom indiziert, die bereits zwei oder mehr Therapien gegen die metastasierte/fortgeschrittene Erkrankung inklusive eines Anthrazyklins erhalten hatten [72-73].

Ein möglicher Therapiealgorithmus für das metastasierte Stadium der Erkrankung wird in Abbildung 3-2 dargestellt:



Quelle: [54]

Abbildung 3-2: Möglicher Behandlungsalgorithmus für das metastasierende Weichgewebesarkom

Abkürzungen: Cyclo: Cyclophosphamid; Doc: Docetaxel; DTIC: Dacarbazin; Gem: Gemcitabin; Ls-Doxorubicin: liposomales Doxorubicin; Pred: Prednisolon; PS: Performance-Status

Das erst 2016 für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Liposarkom zugelassene Eribulin ist in diesem Therapieschemata noch nicht enthalten.

Fazit

Die Seltenheit und die klinisch-histopathologische Komplexität der Weichgewebesarkome stellen sowohl die Ärzte als auch die Patienten vor große Herausforderungen. Es stehen im Verhältnis zu anderen Tumorentitäten nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. In den letzten drei Jahrzehnten gab es bislang kaum Fortschritte insbesondere in der Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms. Für das lokalisierte Stadium ist die chirurgische Resektion mit oder ohne adjuvante Strahlentherapie die bevorzugte Therapie, wobei der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie weiterhin kontrovers diskutiert wird [74]. Trotz dieser Therapieoption erleiden zwischen 40% und 60% der Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterziehen, letztlich ein Rezidiv oder es treten Metastasen auf [67].

Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium werden die verfügbaren Chemotherapeutika mit palliativer Intention eingesetzt. Patienten in diesem Stadium haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von etwa zwölf Monaten. Insgesamt sind wenige effektive systemische Therapieoptionen verfügbar [60,65]. Doxorubicin zeigt Ansprechraten von ca. 10% bis 30% [60,67], ein medianes Gesamtüberleben von ca. einem Jahr und ein medianes progressionsfreies Überleben von zwei bis fünf Monaten [75-76], ist allerdings weiterhin der Standard für die Mehrzahl der Patienten. Die Toxizitäten dieser vorhandenen Therapieoption, insbesondere die Kardiotoxizität bei höheren Dosierungen, begrenzen die Einsatzmöglichkeiten von Doxorubicin [60].

Die Prognose von Patienten mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkomen hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert, woraus sich der große Bedarf an neuen Therapieoptionen für diese Patientengruppe ableiten lässt [3]. Lediglich ab der Zweitlinie konnten sich mit Trabectedin, Pazopanib und Eribulin neue Therapieoptionen etablieren [69-70,73]. Somit bleibt die Therapie für das fortgeschrittene Krankheitsstadium mit den limitierten zugelassenen und verfügbaren Behandlungsoptionen eine therapeutische Herausforderung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaratumab

Olaratumab (LartruvoTM) wurde zugelassen in Kombination mit Doxorubicin für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1].

Im Scientific Advice zu Olaratumab beschreibt das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), dass für die große Mehrheit der Patienten mit metastasiertem Weichgewebesarkom eine Chemotherapie mit palliativer Intention verabreicht wird, um die Tumorlast zu reduzieren, die Symptome zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Es wird ein beträchtlicher ungedeckter medizinischer Bedarf konstatiert und die Möglichkeit eröffnet, die Phase-II-Daten zu Olaratumab als Conditional Approval zu prüfen [77].

Die Zulassung erfolgte auf Grundlage der zuvor genannten randomisierten Phase-Ib/II-Studie, in der Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin untersucht wurde [78] und wurde aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Patientenpopulation in einem beschleunigten Zulassungsverfahren (Conditional Approval) erteilt [79-80]. Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils von fast einem Jahr sowie des hohen therapeutischen Bedarfs, stellt die Kombinationstherapie mit Olaratumab+Doxorubicin, mit den entweder nicht schwerwiegenden oder klinisch beherrschbaren Nebenwirkungen, eine erhebliche Verbesserung der Behandlung beim fortgeschrittenen Weichgewebesarkom dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Inzidenz und Prävalenz des Weichgewebesarkoms insgesamt wird ausgehend von den verfügbaren epidemiologischen Daten abgeleitet und in weiteren Schritten auf die Zielpopulation der Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie nicht zuvor mit Doxorubicin behandelt wurden, eingegrenzt.

Insgesamt ist die Ermittlung der Zielpopulation aufgrund einer sehr limitierten Datenlage hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz für Deutschland sehr schwierig. Die genaue Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgt daher näherungsweise auf Basis der verfügbaren Quellen und zusätzlichen auf von Lilly durchgeführten Untersuchungen für den deutschen Versorgungskontext.

Epidemiologische Auswertungen zum Weichgewebesarkom werden durch verschiedene Kodierungsmöglichkeiten erschwert. In den meisten öffentlich zugänglichen Quellen erfolgt die Einstufung des Weichgewebesarkoms anhand der ICD-10 Kodierung. Diese gruppiert die Weichgewebesarkome lediglich unter bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes (C45-C49) [81]; eine Bestimmung des histologischen Subtypes ist dadurch nicht möglich. Viszerale Sarkome, wie uterine Leiomyosarkome, werden nicht eingeschlossen. Vor diesem Hintergrund können nur etwa 50% der Sarkome mittels der ICD-10 Kodierung erfasst werden [82], was für die Bestimmung der Zielpopulation zu ungenau ist.

Weiterhelfen kann hier die ICD-O-3, welche die Kodierung spezifischer histologischer Subtypen mit Klassifizierung anhand der Tumormorphologie und -lokalisierung ermöglicht. Allerdings sind Auswertungen anhand dieser Kodierung in den meisten Fällen öffentlich nicht zugänglich.

Neben den zuvor dargestellten Schwierigkeiten der Kodierung der Sarkome sind Informationen zu den Therapiemodalitäten der Weichgewebesarkome und damit die Bestimmung der Häufigkeiten der einzelnen Therapielinien erforderlich.

Verfügbare Informationen zu den Therapiemodalitäten der Weichgewebesarkome - Bestimmung der Häufigkeiten der eingesetzten Therapielinien

Europa

Die Behandlungsmodalitäten, Therapieregime und klinische Daten beim metastasierten Weichgewebesarkom mit Response auf eine Chemotherapie wurden in der europäischen, in neun Ländern durchgeführten, retrospektiven Chart Review Studie SABINE ermittelt. Von den 213 auswertbaren Patienten, die alle eine Erstlinien-Therapie erhielten, betrug der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Zweitlinien-, Drittlinien- und Viertlinien-Therapie: 76%, 50% bzw. 25%. Eine Doxorubicin-Monotherapie (ca. 34%) war das häufigste Regime in der Erstlinie, gefolgt von Anthrazyklinen (Doxorubicin oder Epirubicin)+Ifosfamid (30%). In der Zweitlinien-Therapie wurde Docetaxel+Gemcitabin am häufigsten verwendet (18%) [83-84].

Deutschland

Die bis zur Durchführung der durch Lilly initiierten retrospektiven Beobachtungsstudie auf Basis der RKI-Daten und des Chart-Reviews zur Erfassung der Therapiemodalitäten und -regime speziell für Deutschland vorliegenden Daten beruhten insgesamt auf einer sehr limitierten Datenbasis mit entweder nur wenigen Patienten oder nur auf Marktforschungsergebnissen, aus denen sich keine validen Schlussfolgerungen ableiten lassen.

Für die allerdings lediglich 14 deutschen Patienten in der zuvor bereits beschriebenen europäischen SABINE Studie waren undifferenzierte pleomorphe Sarkome und synoviale Sarkome die häufigsten histologischen Subtypen. Im Mittel wurden 3,1 Linien Chemotherapie verabreicht. Ifosfamid+Epirubicin war das häufigste Regime in der Erstlinien- (43%), Gemcitabin (29%) und Trofosfamid (29%) in der Zweitlinien-Therapie [85].

Über die Kantar-Health Datenbank (März 2015) wurden ebenfalls Angaben zu den durchgeführten Therapien für Weichgewebesarkome erhoben. Bei nicht ausgewiesener Anzahl der ausgewerteten Patienten, betragen die Raten für Chirurgie/Arzneimitteltherapie/Bestrahlung für Deutschland über alle Stadien 52%/42%/22%.

Bezogen auf die fünf EU-Länder (EU5) erhielten von den Patienten im metastasierten Stadium 41%-44% eine Erstlinien-Therapie, von diesen wiederum 35%-58% eine Zweitlinien- und 17%-30% eine Drittlinien-Therapie. Hinsichtlich der Erstlinien-Therapie war Doxorubicin+Ifosfamid u. a. das bevorzugte Regime in Deutschland. Trabectedin und Pazopanib wurden häufig in der Zweitlinien-Therapie eingesetzt [86].

Im Folgenden wird auf die Inzidenz und Prävalenz im europäischen Kontext eingegangen. Weiterhin werden anschließend die epidemiologischen Daten für den deutschen Versorgungsalltag beschrieben und die darauf basierende Ermittlung der Zielpopulation von Olaratumab dargestellt.

Epidemiologische Angaben im multinationalen/globalen Kontext

Die altersstandardisierte weltweite Inzidenz (pro 100.000 Personenjahre) für Krebs des Binde- und Weichgewebes (ICD-10 C47 und C49) beträgt für Männer 0,2 bis 5,2, für Frauen 0,1 bis 4,1 [87].

Inzidenz in Europa

Die Inzidenz der Weichgewebesarkome in Europa wird insgesamt auf ca. 2-5 Fälle/ 100.000 Personen pro Jahr geschätzt, wobei aufgrund von Fehldiagnosen eher von einer Unterschätzung ausgegangen wird [2-3,30].

Informationen zur multinationalen Inzidenz von Weichgewebesarkomen liefert das RARECARE Projekt, das Daten von 76 populationsbasierten europäischen Krebsregistern auswertet. Weichgewebesarkome wurden mittels ICD-10 (alle Lokalisationen außer C40.0-C41.9) und ICD-O-Codes identifiziert. Eine Studie ermittelte auf Basis der RARECARE Daten eine Zahl von 27.908 neuen Sarkomfällen pro Jahr für den Zeitraum von 1995 bis 2002 für die EU. Davon waren 84% Weichgewebesarkome (14% Knochensarkome). Die altersstandardisierte Inzidenz der Weichgewebesarkome in der EU wurde insgesamt mit 4,2 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr geschätzt mit höheren Raten in Nord-, Zentral- und Südeuropa [30].

Epidemiologische Untersuchungen in den EU5-Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien) wurden zudem über die Kantar-Health-Datenbank erhalten, deren Quellen länderspezifische Krebsregister und Befragungen von Ärzten (März 2015) waren. In diesen betrug die Inzidenz der Weichgewebesarkome 3,1-4,1 pro 100.000 Personen. Unter den inzidenten Patienten waren 74% der Weichgewebesarkome nicht metastasiert und 16% im metastasierten Stadium [86].

Prävalenz in Europa

Die rohe Prävalenz in der EU wird im RARECARE Projekt für den Zeitraum von 1995 bis 2002 auf 46,86 je 100.000 Personen geschätzt [88], absolute Prävalenzzahlen werden mit 233.000 beziffert (1. Januar 2003) [30].

Das relative 5-Jahres-Überleben in Europa wurde mit 55,8% für den Zeitraum 1988 bis 2002 [88] und mit 58% für 2000 bis 2002 geschätzt [30].

Epidemiologische Angaben/Maßzahlen in Deutschland

Die Epidemiologie speziell in Deutschland wird im Folgenden anhand verfügbarer Quellen dargestellt:

1. Öffentlich verfügbare Daten des RKI [31]
2. Aktuelle relevante Publikationen/Informationen für Deutschland [50,89-90]
3. Lilly initiierte Studien (siehe Abschnitt 3.2.4)
 - a. Retrospektive Beobachtungsstudie mit zusätzlichen, nicht-öffentlich zugänglichen RKI-Daten [91] sowie
 - b. Chart Review-Studie [92]

1. Öffentlich verfügbare Daten des RKI

Das RKI beschreibt die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumore des Weichteilgewebes ohne Mesotheliom. Erfasst werden in dieser Übersicht die ICD-10-Codes C46-C49 und damit die Kaposi-Sarkome, die bösartigen Tumoren der peripheren Nerven, des Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe, des Peritoneums und des dahinter gelegenen retroperitonealen Weichteilgewebes. In fast 90% der Fälle handelt es sich dabei um Sarkome. Allerdings werden - wie zuvor bereits beschrieben - ca. 45% aller Sarkome nach ICD-10 anderen Organen zugeordnet, wie. z. B. Sarkome des Magen-Darm-Traktes, der weiblichen Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, die somit beim RKI in dieser Darstellung nicht erfasst werden [31]. Die Zahlen sind daher als unvollständig anzusehen und es ist von einer Unterschätzung auszugehen. Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten verlaufen seit 1999 in Deutschland nahezu konstant [31].

Für das Jahr 2012 werden vom RKI Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenzen unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten Einschränkungen wie folgt genannt:

- Neuerkrankungen: 3.510 (1.800 Männer, 1.710 Frauen)
- 5-Jahres-Prävalenz: 11.900 (6.300 Männer, 5.600 Frauen)

Für das Jahr 2016 werden 4.000 Neuerkrankungen prognostiziert [31].

Aus den zuvor genannten Gründen, der Unsicherheit der epidemiologischen Daten und der „Unterschätzung der Fallzahlen“ der öffentlich verfügbaren RKI-Daten [31] wurde eine von Lilly initiierte, epidemiologische retrospektive Datenbankanalyse basierend auf zusätzlichen Daten des RKI vorgenommen [91] und in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

Verlässliche Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkoms sind wie bereits erwähnt für Deutschland nur begrenzt verfügbar bzw. können lediglich geschätzt werden.

2. Aktuelle relevante Publikationen für Deutschland

Es wurden aktuelle relevante Publikationen, die die Epidemiologie in Deutschland beschreiben, gesichtet und die Ergebnisse dargestellt.

Trautmann et al. (2015) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) - der AOK PLUS (Krankenkasse für Thüringen und Sachsen) - die ca. 60% der sächsischen Bevölkerung abdecken. Über einen Zeitraum von acht Jahren (2005-2012), wurden insgesamt 1.468 Personen mit einem Weichgewebesarkom identifiziert (ICD-10-Code C49). Zwischen 2007 und 2011 betrug die jährliche altersstandardisierte (europäische Standardbevölkerung) Inzidenzrate 4,3 bis 6,1 je 100.000 Personen. Die durchschnittliche altersstandardisierte, kumulative jährliche Inzidenz betrug 4,5 Fälle je 100.000 Personen. Die absolute 5-Jahres-Prävalenz wurde mit 464 Personen ermittelt (diagnostiziert im Zeitraum 2007 bis 2011 und (über)lebend Ende 2011) [89].

Die relativen 1- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 87,8% bzw. 66,4%, die absoluten 1- und 5-Jahres-Überlebensraten 86,5% bzw. 61,3% [89]. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen daher in einem ähnlichen Bereich, der mit 60% in einer populationsbasierten Erhebung in Deutschland dokumentiert wurde [58]. Hinsichtlich der Altersverteilung war ein moderater Peak in der Gruppe der 10 bis 19-Jährigen, ein weiterer in der Gruppe der 70 bis 79-Jährigen zu verzeichnen [89]. Insgesamt bleibt festzustellen, dass lediglich eine retrospektive Auswertung für zwei Bundesländer ausschließlich auf Grundlage der ICD-10-Codes vorgenommen wurde, die keine Aussagen über Tumorstadien oder durchgeführte Therapien zulassen.

Ressing et al. (2016) veröffentlichten eine weitere Auswertung von gepoolten Daten deutscher Krebsregister für Weichgewebesarkome/Knochensarkome/GIST auf dem Deutschen Krebskongress 2016 als Abstract [90] und präsentierten diese ebenfalls als Poster [50]. Die Auswertung erfasst diagnostizierte Fälle für das Jahr 2012 (Datenstand: Dezember 2014) und schließt alle deutschen Register mit ausreichender Datenvollständigkeit ein (alle außer Baden-Württemberg). Es ergibt sich für das Jahr 2012 eine Zahl von 4.554 inzidenten Fällen von Weichgewebesarkomen (Nicht-GIST-Tumore) mit einer altersstandardisierten Inzidenz von 4,6 pro 100.000 für Männer sowie von 4,7 für Frauen. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 67,9 Jahre für Männer bzw. 68,4 Jahre für Frauen [50]. Die häufigsten erfassten histologischen Subtypen werden in Tabelle 3-1 (bezogen auf alle Sarkome) dargestellt [50].

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

Entwicklung der Zahl der Weichgewebesarkome in Deutschland seit 2003

Auf der Grundlage der Auswertung der RKI-Daten [93] lässt sich nach 2003 für die Entwicklung der Inzidenz der Weichgewebesarkome in Deutschland ein leichter Anstieg beobachten, der vermutlich durch eine bessere Diagnostik bedingt war. In den Jahren seit 2009 wurde ein relativ konstantes Niveau der Inzidenz erreicht, wie aus Abbildung 3-3 ersichtlich ist.

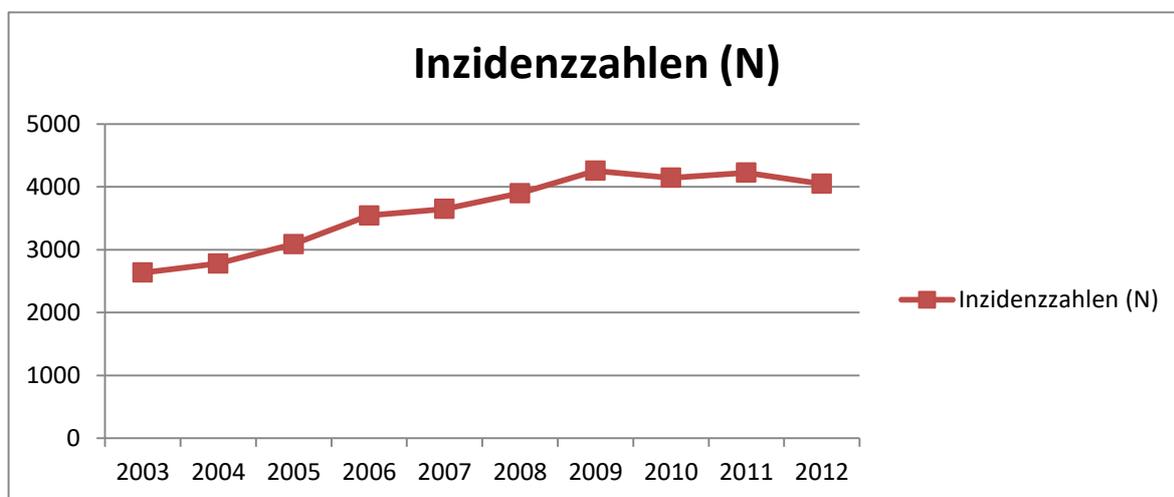


Abbildung 3-3: Entwicklung der Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland basierend auf RKI-Daten

Für die Entwicklung der geschätzten Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wurden, wie in Tabelle 3-6 aufgeführt, eigene Berechnungen auf Grundlage der vorliegenden RKI-Daten vorgenommen. Dazu wurden sowohl die aktuellsten und frei zugänglichen Daten des RKI sowie unveröffentlichte RKI-Daten verwendet. Insbesondere unter Verwendung dieser unveröffentlichten Daten, die später im Dossier noch dargestellt werden, hat Lilly versucht die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren. Um auf Basis dieser Daten eine Aussage für die gesetzlich krankenversicherten (GKV)-Patienten zu treffen, wurden zusätzlich Informationen/Prognosen zur Bevölkerungsentwicklung insgesamt sowie für die GKV speziell mit Hilfe der KM-6 Statistik [94] unter Verwendung des gleitenden Durchschnitts geschätzt.

Tabelle 3-6: Geschätzte Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Weichgewebesarkoms

Jahr	Inzidenz (Fälle)	5-Jahres-Prävalenz (Fälle)
2016	4.047	14.880
2017	3.838	14.818
2018	3.167	14.208
2019	4.487	15.216
2020	3.514	14.619
2021	2.994	14.002

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaratumab (Lartruvo TM)	1.423-1.581	1.238-1.376

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Allgemeine epidemiologische Daten zum Weichgewebesarkom werden in Deutschland nicht systematisch erhoben und sind bisher in lediglich eingeschränktem Umfang publiziert. Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur insbesondere zur aktuellen Prävalenz aber auch zur Inzidenz des Weichgewebesarkoms ist für Deutschland daher sehr begrenzt [89].

3a. Retrospektive Beobachtungsstudie mit nicht öffentlich zugänglichen RKI-Daten

Die zuvor dargestellten extern verfügbaren und aktuellen deutschen Datenquellen sind aufgrund ihrer Limitationen wie der Beschränkung auf einzelne Bundesländer, der Verwendung von ICD-Codes oder der fehlenden Erfassung von Therapielinien nicht ausreichend, um die Zielpopulation für Olaratumab zu bestimmen. Das Ziel der von Lilly initiierten retrospektiven Beobachtungsstudie war daher die umfangreiche Auswertung wesentlicher epidemiologischer Daten zum Weichgewebesarkom in Deutschland, insbesondere die Erfassung der jährlichen Inzidenz und daraus folgend auch die Bestimmung der Zielpopulation für Olaratumab in Deutschland. Im Weiteren sollte die Belastung für die Patienten durch die Erkrankung untersucht werden.

Auf dieser Grundlage wurde eine retrospektive Analyse der durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) beim RKI zusammengestellten Daten der regionalen deutschen Krebsregister vorgenommen [91].

Bei unterschiedlicher Vollständigkeit der Erfassung der Daten in den regionalen Krebsregistern wurden in einem ersten Schritt die Register mit mindestens 90% Vollständigkeit für Weichgewebesarkome für die Jahre 2003 bis 2012 identifiziert (Identifizierung über ICD-10-Codes: C40-C41, C45-C49). In einem zweiten Schritt wurden Patienten mit einer Diagnose eines Weichgewebesarkoms zwischen dem 1. Januar 2003 und 31. Dezember 2012 eingeschlossen und die entsprechenden Daten extrahiert. Die entsprechenden Patienten mit einem Weichgewebesarkom wurden anschließend über die wesentlich genaueren und bereits zuvor erklärten ICD-O-3-Codes der entsprechenden Register identifiziert. Nicht eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten mit einem Alter unter 18 Jahren bei Diagnose, Diagnose eines Kaposi-Sarkoms, GIST oder die Knochensarkome zu irgendeinem Zeitpunkt hatten [91].

Diese Daten allein waren erneut nicht ausreichend, um die Patienten der Zielpopulation umfassend zu definieren.

3b. Chart-Review

Zur genaueren Bestimmung der Zielpopulation wurden daher weitere Informationen mit Hilfe des retrospektiven Chart-Reviews “Epidemiology, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma Ineligible for Surgery or Radiotherapy: A Retrospective Chart Review in Select European Countries“ gewonnen. Behandlungsmodalitäten wurden durch retrospektive Auswertung von Patientenakten erhalten [92]. Erfasst wurden hier z. B.:

- Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom
- Anteil der Patienten mit (Chemo)Therapie und der jeweiligen Therapielinien
- Detaillierte Angaben zur Chemotherapie oder einer zielgerichteten Therapie [91-92]

Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten mit:

- Behandlung mit kurativer Intention nach Diagnose eines fortgeschrittenen Stadiums
- Behandlung mit Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin oder anderen Anthrazyklinen vor Beginn einer Erstlinien-Therapie für das fortgeschrittene Stadium [92]

Ziel dieser Studie war die Erfassung der Real-World Behandlungsmodalitäten und des Therapieergebnisses der Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom (ohne Kaposi-Sarkom, GIST, Knochensarkome), die nicht mehr für eine chirurgische oder Strahlentherapie geeignet sind, in vier EU Ländern (Frankreich, Deutschland, Spanien und Großbritannien). Ausgewählt wurden Krankenhausärzte und niedergelassene, in der Onkologie spezialisierte Ärzte, die im letzten Jahr mindestens drei Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom behandelt hatten. In Deutschland sollten daher über die rekrutierten Ärzte Auswertungen von je zwei bis fünf Patientenakten erfolgen und insgesamt mindestens 100 Patienten erfasst werden [92].

Zusammenfassung der Ergebnisse der retrospektiven Beobachtungsstudie der RKI-Daten und des Chart-Reviews

Zur Auswertung und Ermittlung der Zielpopulation für Olaratumab wurden die retrospektive Kohortenanalyse der regionalen deutschen Krebsregister und die Daten des Chart-Reviews zusammengefasst [93].

Bei der weiteren Auswertung wurden lediglich die Krebsregister berücksichtigt, die für die Jahre 2003 bis 2012 jeweils eine Datenvollständigkeit von 90% aufwiesen. Dabei handelte es sich um die folgenden Register:

- Bayern
- Bremen
- Hamburg

- Niedersachsen
- Nordrhein-Westfalen
- Rheinland-Pfalz
- Saarland
- Sachsen
- Schleswig-Holstein

Um die Inzidenz von fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen zu bestimmen, wurden folgende Annahmen getroffen:

- Alle Patienten mit fortgeschrittenem Stadium versterben an der Erkrankung
- Alle Patienten mit der Diagnose Weichgewebesarkom, die versterben, haben ein fortgeschrittenes Tumorstadium
- Die Inzidenz der fortgeschrittenen Weichgewebesarkome und die dadurch bedingte Mortalitätsrate befinden sich in einem Gleichgewicht [93]

Gemäß den Angaben des RKI verlaufen die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten seit 1999 in Deutschland nahezu konstant [31].

Es wurden über einen Zeitraum von zehn Jahren zwischen 2003-2012 insgesamt 33.803 Fälle von Weichgewebesarkomen in den Krebsregistern der 16 deutschen Bundesländer berichtet (ausschließlich derer, die lediglich über einen Totenschein identifiziert wurden). Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre. Die Information zum Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose und dem Grading waren vielfach unvollständig, während Angaben zum histologischen Subtyp für die meisten Fälle erfasst wurden. In den neun Bundesländern mit einer mehr als 90%-igen Vollständigkeit der Daten, betrug die jährliche geschätzte Inzidenz über die gesamte Studienperiode 6,10 pro 100.000 Einwohner und 6,05 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012. Sowohl die Inzidenz als auch die Gesamtmortalitätsrate nahmen mit dem Alter der Patienten zu und waren bei Männern höher als bei Frauen [93].

Die häufigsten erfassten histologischen Subtypen waren Leiomyosarkome (19%), Liposarkome sowie Sarkome NOS. Die unteren Extremitäten waren die am häufigsten betroffene Lokalisation [93].

Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (2012): Herleitung der Zielpopulation auf Basis der Inzidenzrate

Inzidenz und Prävalenz: Gemäß der RKI-Daten und mittels der geschlechts- und altersspezifischen Inzidenzraten auf die gesamte deutsche Erwachsenenpopulation übertragen, ergeben im letzten vorliegenden und ausgewerteten Jahr 2012 4.079 inzidente Fälle mit einem diagnostizierten Weichgewebesarkom. Zur Bestimmung der nicht erfassten und in öffentlichen Quellen nicht ermittelbaren aber geforderten Anzahl der prävalenten Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wurde die Annahme getroffen, dass alle Patienten mit der Diagnose Weichgewebesarkom, die im Erfassungszeitraum versterben und sich damit in einem fortgeschrittenen Tumorstadium befanden, die Prävalenz für das Jahr 2012 darstellen.

Wird die alters- und geschlechtsspezifische Gesamtmortalitätsrate der Weichgewebesarkome auf die entsprechende Verteilung der gesamten deutschen Bevölkerung übertragen, resultiert gemäß Tabelle 3-8 eine geschätzte Zahl von 1.581 Todesfällen aufgrund von fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen bei Erwachsenen in Deutschland für das Jahr 2012. Diese stellt demnach die theoretisch maximal denkbare Obergrenze dar.

Tabelle 3-8: Ermittlung der geschätzten Inzidenz des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms in Deutschland in 2012 auf Grundlage der retrospektiven Beobachtungsstudie (RKI-Daten)

Ge- schlecht	Alter	Deutsche Population	Geschätze Inzidenzrate fortgeschr. Weichgewebe- sarkom ^a	Geschätzte Inzidenzrate von allen Weichgewebe- sarkomen ^a	Geschätzte Fallzahl fortgeschr. Weichgewebe- sarkom	Geschätzte Fallzahl von allen Weichgewebe- sarkomen
Männer	18-44	13.536.337	0,52	2,07	70	280
	45-54	6.819.506	1,25	4,26	86	290
	55-64	5.173.613	2,17	6,68	112	345
	65-74	4.120.977	5,50	12,69	227	523
	75+	3.029.828	8,57	21,76	260	659
Frauen	18-44	13.199.959	0,46	2,06	60	272
	45-54	6.688.226	1,27	4,77	85	319
	55-64	5.359.480	3,47	6,97	186	373
	65-74	4.628.276	3,85	9,20	178	426
	75+	4.911.994	6,46	12,06	317	592
Gesamt		67.468.196			1.581	4.079

a: Raten: pro 100.000 Einwohner

Quelle: [93]

Nach Angaben der im Chart-Review teilnehmenden Ärzte, erhalten von diesen 1.581 Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom in Deutschland 90%, d. h. 1.423 Patienten (1.581×0.9) eine systemische Therapie, von denen jedoch kein Patient zuvor adjuvant noch neoadjuvant mit Doxorubicin behandelt wurde [93]. Unter Berücksichtigung dessen kommen bei Verfügbarkeit von Olaratumab für eine Erstlinien-Therapie somit 1.423 erwachsene Patienten für eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin in Frage. Diese Patientenzahl kann damit als die theoretisch mögliche Untergrenze der Zielpopulation in Deutschland angesehen werden.

Die Chart-Review Studie zeigt jedoch genau an dieser Stelle ein Verzerrungspotential, da die Auswahl der teilnehmenden Ärzte im Rahmen einer internationalen Studie nicht unbedingt vollständig den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Vielmehr ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten, die eine systemische Therapie erhalten, niedriger liegt – statt 90% ist eher von ca. 70% auszugehen - und sich damit die Zielpopulation nochmals reduzieren lässt. Bei der hier ermittelten Spanne von 1.423-1.581 Personen ist damit eher eine Überschätzung anzunehmen. Auf Basis von zusätzlichen Informationen des Chart-Reviews erhalten von den behandelten Patienten ca. 70% der Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom Doxorubicin als Erstlinien-Therapie. Auf Grundlage dieser Annahme ist folglich davon auszugehen, dass weniger als 1.423 Patienten Olaratumab erhalten und eine Zahl von ca. 1.000 Patienten eine realistischere Größenordnung darstellen sollte [93]. Zusammenfassend werden in Tabelle 3-9 die verschiedenen relevanten Quellen für Deutschland dargestellt:

Tabelle 3-9: Prävalenz und Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland

Prävalenz und Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland Studie (Publikation)	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Inzidenz
RKI [31]	Registerdaten	Deutschland	2012: 5-Jahres-Prävalenz: 11.900 (6300 Männer, 5.600 Frauen) ¹	2012: 3.510 (1.800 Männer, 1.710 Frauen) ^a
Incidence of sarkomas and histological subtypes in Germany [50]	Registerdaten	Alle deutschen Krebsregister mit Ausnahme von Baden-Württemberg		2012: 4.554 (Männer: 2.068, Frauen: 2.486) Alters- standardisierten Inzidenz Männer: 4,6 pro 100.000 Frauen: 4,7 pro 100.000

Prävalenz und Inzidenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland Studie (Publikation)	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz	Inzidenz
Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care Estimation of incidence, prevalence and survival for health service research [89]	Routinedaten	Sachsen	absolute 5-Jahres-Prävalenz: 464 Personen	Durchschnittliche alters-standardisierte Inzidenz: 4,5 je 100.000 Personen
Lilly Chart Review Studie [92-93,95]	Chart-Review	Deutschland, 204 Patienten		90% der Patienten mit systemischer Therapie im fortgeschr. Stadium; Erstlinien-Therapie in 70% der Fälle doxorubicinhaltige Schemata
Lilly Studie mit RKI-Daten [93,96]	Retrospektive Beobachtungsstudie	Deutsche Krebsregister, extrapoliert auf Gesamtbevölkerung	2012: 5-Jahres-Prävalenz 14.554 (erwachsene Patienten)	2012: 4.079 erwachsene Patienten davon: Erwachsene Patienten im fortgeschrittenen Stadium: 1.581 davon: Erwachsene Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit systemischer Therapie: 1.423 Patienten (Olaratumab-Zielpopulation)
a: Tumore des Weichteilgewebe ohne Mesotheliom. Erfasst werden in dieser Übersicht die ICD-10-Codes C46 – C49 (damit Unterschätzung der Gesamtzahl) RKI: Robert Koch-Institut				

Insgesamt kann damit die anhand der retrospektiven Beobachtungsstudie auf Basis der deutschen Krebsregister (als bislang umfangsreiche Auswertung dieser Art) in Kombination mit dem Chart-Review ermittelte Patientenzahl von 1.423-1.581 als zuverlässigste aber wohl auch überschätzte Größe für die Olaratumab-Zielpopulation angesehen werden.

Ermittlung des Anteils der Versicherten in der GKV

In Deutschland sind 71,33 Millionen Personen (87,01% der Bevölkerung) in der GKV versichert. Diese Angabe des GKV-Spitzenverbandes vom Juni 2016 [97], sind etwas höher als die der GKV Kennzahlen und Faustformeln vom Juni 2016 (70,728 Millionen Personen auf das Jahr 2015 bezogen; ohne prozentuale Angabe) [98]. Die zuvor bestimmte Patientenzahl von 1.423-1.581 wird abschließend auf den Anteil der GKV-Versicherten (87,01%) umgerechnet.

Es ergibt sich hierdurch in Zusammenfassung aller einzelnen Berechnungsschritte mit einer ermittelten Zielpopulation von 1.423-1.581 Patienten umgerechnet auf die 87,01% GKV-Versicherten eine mögliche Zahl von 1.238-1.376 erwachsenen Patienten unter den gesetzlich Versicherten in Deutschland.

Fazit

Bis zur Durchführung der durch Lilly initiierten retrospektiven Beobachtungsstudie auf Basis der RKI-Daten und des Chart-Reviews zur Erfassung der Therapiemodalitäten und -regime lag speziell für Deutschland eine insgesamt sehr limitierte Datenbasis zur Epidemiologie des Weichgewebesarkoms vor.

Die öffentlich verfügbaren epidemiologischen Daten des RKI [31] sind wie zuvor bereits beschrieben aufgrund der Kodierungsmöglichkeiten mit einer deutlichen Unterschätzung der Fallzahlen behaftet. Die Auswertungen von Trautmann et al. 2015 lediglich für das Land Sachsen [89] lassen, ebenso wie die von Rensing et. al [50], weder konkrete Aussagen für erwachsene Patienten, noch über ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium oder über durchgeführte systemische (Chemo-)Therapien zu.

Aus diesen Gründen wird ausschließlich die von Lilly initiierte retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf den Auswertungen der deutschen Krebsregister in Verbindung mit einem durchgeführten Chart-Review [93] zur Ermittlung der Zielpopulation herangezogen. Eine mögliche Schwäche der RKI-Daten für das Jahr 2012 kann darin bestehen, dass eine Unsicherheit hinsichtlich der entsprechenden Klassifizierung der Histologien nach der WHO von 2013 vorliegen kann.

Weitere Limitationen, wie das Gleichsetzen der verstorbenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium bei der Auswertung der RKI-Daten, die Größe der Fallzahl und die Selektion der eingeschlossenen Zentren/Patienten im Chart-Review mit einem überdurchschnittlichen Anteil im primär fortgeschrittenen Stadium sind zu berücksichtigen. Dennoch ist diese Studie die bisher umfassendste epidemiologische Auswertung in Deutschland dieser Art. Die ermittelte Patientenzahl für die GKV von 1.238-1.376 stellt damit eine vermutlich eher überschätzte Patientenanzahl dar. Der genaue Anteil einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie beim Weichgewebesarkom in Deutschland ist nicht bekannt.

In der in den USA durchgeführten zulassungsrelevanten Phase-II-Studie erhielten in den beiden Studienarmen 4,5% bzw. 14,9% eine neoadjuvante sowie 25,8% bzw. 14,9% eine adjuvante Vortherapie [78]. Somit wird unter Betrachtung der Doxorubicin-Versorgungsanteile in Deutschland (70% in der Erstlinie [93]), einer Reduktion des Anteils der Patienten mit einer systemischen Therapie (90% [93]) und damit der Olaratumab-Zielpopulation durch eine mögliche, vorherige adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin sowie vorliegender Doxorubicin-Kontraindikationen [99] eine Zahl von ca. 1.000 Patienten eine realistischere Größenordnung darstellen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olaratumab (Lartruvo™)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Erheblich	1.238-1.376

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Olaratumab wurde im November 2016 durch die EU-Kommission in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom zugelassen, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden [1]. Grundlage waren die Ergebnisse einer randomisierten Phase-Ib/II-Studie, in der Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin im Vergleich zu Doxorubicin untersucht wurde [78].

Es liegen uns keine Daten vor, die auf relevante Unterschiede zwischen den USA und Deutschland bei der Versorgung von Patienten mit Weichgewebesarkomen hindeuten. Die verfügbaren Quellen deuten nicht auf wesentliche Unterschiede der Patientenpopulationen (kaukasische Patienten) hinsichtlich der Stadienverteilung, der histologischen Subtypen sowie von Therapiemodalitäten/Leitlinien oder Therapienansprechen zwischen den USA und Deutschland hin. Die Einteilung der Tumorlokalisation und -stadien erfolgte in der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie wie auch in Deutschland nach anerkannten Klassifikationsschemata (TNM und Grading) gemäß den Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 und ist damit als übertragbar anzusehen. Eine laufende internationale Phase-III-Studie, die Olaratumab+Doxorubicin beim Weichgewebesarkom untersucht, schließt zudem auch deutsche Patienten ein [100].

Wie in Modul 4A ausführlich beschrieben, konnte für die Gesamtgruppe der Patienten im Olaratumab-Doxorubicin-Arm sowohl für den primären Studienendpunkt Progressionsfreies Überleben als auch für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Doxorubicin belegt werden, dem aufgrund der großen Verlängerung, insbesondere für das Gesamtüberleben um 11,8 Monate, eine außerordentliche klinische Relevanz zukommt. Entsprechend der detaillierten Darstellung in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4A konnte für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben ein Zusatznutzen für die Olaratumab-Gruppe abgeleitet werden.

Die Patienten der in der Fachinformation definierten Zielpopulation werden dadurch charakterisiert, dass sie sich in einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium der Erkrankung befinden (vgl. Abschnitt 3.2.1), für die bislang nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung standen. Die Effekte von Olaratumab sind für die Patienten der Studienpopulation, die der Zielpopulation entspricht, wie in Modul 4A dargelegt, als therapeutisch außerordentlich bedeutsamer Zusatznutzen mit einem erheblichen Ausmaß einzustufen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Weichgewebesarkom in Deutschland wurden aufgrund ihrer Aktualität und Relevanz primär die von Lilly durchgeführte retrospektive Beobachtungsstudie einschließlich des Chart-Reviews herangezogen [93]. Die weiteren mit den zuvor beschriebenen, z. T. beträchtlichen Einschränkungen verfügbaren Angaben des RKI [31] und die nur begrenzt für Deutschland vorliegenden Publikationen werden zur Vollständigkeit und aus Transparenzgründen dargestellt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Lartruvo™ Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.
2. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
3. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D. Soft tissue sarcoma: an update on systemic treatment options for patients with advanced disease. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):355-362.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, soft tissue sarcoma. Version 2.2016.
5. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii21-26.
6. Schütte J, Budach V, Hartmann JT, Issels RD, Reichardt P, Tunn PU. Onkopedia Leitlinie: Weichteilsarkome - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand März 2011.
7. American Cancer Society. Sarcoma: adult soft tissue cancer 2016. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/cancer/sarcoma-adultsofttissuecancer/detailedguide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-soft-tissue-sarcoma>.
8. Linch M, Miah AB, Thway K, Judson IR, Benson C. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(4):187-202.
9. Hong SP, Lee SE, Choi YL, Seo SW, Sung KS, Koo HH, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiol.* 2014;43(5):641-648.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer staging manual.* 7th ed. Chapter 28: Soft tissue sarcoma. New York: NY: Springer; 2010.
11. Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization classification of tumors: WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Fourth Edition: IARC; 2013.
12. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001;91(10):1914-1926.

13. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment - for health professionals (PDQ®). 2016. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: http://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/adult-soft-tissue-treatment-pdq#link/_340_toc.
14. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(3):220-229.
15. Borciani N, Rodolfi R, Carlinfante G, Malagoli C, Vinceti M, Bergomi M. Municipal solid waste incineration and risk of soft-tissue sarcoma: A case-control study. *Epidemiology*. 2011;22:S294.
16. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):14.
17. Eriksson M, Hardell L, Adami HO. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(6):486-490.
18. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1250-1256.
19. Dadia S, Grimer R. Characteristics, diagnosis and treatment of bone and soft tissue sarcomas. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(11):589-593.
20. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ*. 1998;317(7151):93-94.
21. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(7):701-711.
22. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*. 1999;229(5):602-610; discussion 610-602.
23. Andreou D, Boldt H, Werner M, Hamann C, Pink D, Tunn PU. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread--results of a large prospective trial. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1400-1405.
24. Penel N, Cousin S, Duhamel A, Kramar A. Activity endpoints reported in soft tissue sarcoma phase II trials: quality of reported endpoints and correlation with overall survival. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(2):309-317.
25. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom AT, Le Cesne A, Oosterhuis JW, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2003;39(1):64-69.
26. Reichardt P. Soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors. *Internist (Berl)*. 2016;57(3):245-256.
27. National Cancer Intelligence Network. Soft tissue sarcomas: incidence and survival rates in England. 2011. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/soft_tissue_sarcoma.

28. Shantakumar S, Abrahamson P, Kobayashi M, Arun J, Sreenivasulu L, Ramakrishna A. Epidemiology of soft tissue sarcomas among adults and children in the European Union. Presented at the 33rd European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; Stockholm, Sweden. 2008.
29. Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F, Dei Tos AP, Fadda E, Blay JY, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012;118(21):5339-5348.
30. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-695.
31. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe. Kapitel 3.13 Weichteilgewebe ohne Mesotheliom - C46-49. 2015 19.09.2016. Report No.
32. Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014;260(3):416-421; discussion 421-412.
33. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2442-2449.
34. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. *Sarcoma*. 2014;2014:1-7.
35. German Society of Gynecology and Obstetrics. Sarcoma of the uterus. Guideline of German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074) August 2015. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-074.html>.
36. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3). 2000. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/oncology/en/>.
37. Al Saanna G, Bovée J, Hornick J, Lazar A. A review of the WHO classification of tumours of soft tissue and bone.: Liddy Shriver Sarcoma Initiative; 2013. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: <http://sarcomahelp.org/reviews/who-classification-sarcomas.html>.
38. Kooby DA, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the extremity and trunk wall: importance of histological subtype with treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):78-84.
39. Coindre JM, Pedeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. 2010;456(2):167-179.
40. Rouse RV. Atypical Lipomatous Tumor. Stanford University School of Medicine, Department of Pathology.2013. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: http://surgpathcriteria.stanford.edu/softfat/atypical_lipomatous_tumor/.
41. Nascimento AG. Dedifferentiated liposarcoma. *Semin Diagn Pathol*. 2001;18(4):263-266.

42. Kim ES, Jang SH, Park HC, Jung EH, Moon GB. Dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *Cancer Res Treat.* 2010;42(1):57-60.
43. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer.* 2006;119(12):2922-2930.
44. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PloS one.* 2011;6(8):e20294.
45. Amankwah EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clinical Epidemiology.* 2013;5(1):147-162.
46. Munk PL, Sallomi DF, Janzen DL, Lee MJ, Connell DG, O'Connell JX, et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue imaging with emphasis on MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22(5):819-826.
47. Morris CD. Malignant Fibrous Histiocytoma (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma): Liddy Shriver Sarcoma Initiative; 2005. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: <http://sarcomahelp.org/mfh.html>.
48. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Soft tissue sarcomas. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Aufgerufen am: 11.04.2016. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
49. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
50. Rensing M, Wardelmann E, Blettner M, Emrich K, Hohenberger P, Jakob J, et al. Incidence of sarcomas and histological subtypes in Germany: Poster Präsentation Deutscher Krebskongress, Berlin. Februar 2016.
51. Johnson GD, Smith G, Dramis A, Grimer RJ. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma.* 2008;2008:378574.
52. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(2):94-109.
53. Randall L, Cable MG. The role of molecular testing in soft tissue sarcoma diagnosis. *Lancet Oncol.* 2016.
54. Bauer S. Individualisierte Therapie von Sarkomen - Standards und Perpektiven. 1. Auflage: Uni-Med Verlag AG; 2015.
55. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer.* 1998;34(12):1876-1882.

56. National Institute for Health Research. Horizon scanning center; TH-302 in combination with doxorubicin for locally advanced or metastatic, unresectable soft tissue sarcoma – first line November 2014. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/th-302-in-combination-with-doxorubicin-for-locally-advanced-or-metastatic-unresectable-soft-tissue-sarcoma-first-line/>.
57. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:1-15.
58. Holleczeck B, Jansen L, Hamann C, Eberle A, Emrich K, Gondos A, et al. Population-based survival of adult patients with bone cancer and soft tissue sarcoma-a comparison between Germany and the united states. *Oncology Research and Treatment*. 2014;37:116.
59. Nagarajan N, Khan S, Gani F, Canner J, Wolfgang CL, Bivalacqua T, et al. Soft tissue sarcomas in the united states: An analysis of 56,479 cases using the surveillance, epidemiology and end results program (SEER) from 2002-2011. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;1):S146.
60. Riedel RF. Systemic therapy for advanced soft tissue sarcomas: highlighting novel therapies and treatment approaches. *Cancer*. 2012;118(6):1474-1485.
61. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation: Olaratumab for the treatment of soft tissue sarcoma. Committee for Orphan Medicinal Products, 2015 February. Report No.: EMA/COMP/25527/2015. 2015. Aufgerufen am: 13.09.2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/04/human_orphan_001537.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
62. Kasper B, Hohenberger P. Therapiealgorithmen Onkologie: Weichgewebesarkom: rs media GmbH; März 2016. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.therapiealgorithmen.de/>.
63. Benjamin R, Pisters PWT, Helman LJ. Sarcomas of Soft Tissue. *Abeloff's clinical oncology*. ed:4 Chapter: 97.2008.
64. Grünwald V, Litiere S, Young R, Messiou C, Lia M, Wardelmann E, et al. Absence of progression, not extent of tumour shrinkage, defines prognosis in soft-tissue sarcoma - An analysis of the EORTC 62012 study of the EORTC STBSG. *Eur J Cancer*. 2016;64:44-51.
65. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML, Sarcoma Disease Site G. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003293.
66. Pinedo HM, Kenis Y. Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas in adults. *Cancer Treat Rev*. 1977;4(2):67-86.
67. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, Yamada J, Riedel E, Scheu K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7135-7142.

68. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski 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.
69. Pharma Mar. S.A. Fachinformation Yondelis® 0,25mg/1mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Dezember. 2015.
70. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Votrient® 200mg/400mg Filmtabletten. Februar. 2016.
71. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-1886.
72. 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.
73. Eisai Europe Ltd. Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung. August. 2016.
74. Mennel RG, Pappo AS, von Mehren M. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma: Is it indicated? *Current Controversies in Oncology. ASCO connection.* 2012. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <https://connection.asco.org/magazine/current-controversies-oncology/adjuvant-chemotherapy-soft-tissue-sarcoma-it-indicated>.
75. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3144-3150.
76. Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ, Leahy MG, Woll PJ, Cowie F, et al. GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *Journal of Clinical Oncology Conference.* 2015;33(15 SUPPL. 1).
77. European Medicines Agency. Product Development Scientific Support Department. Scientific Advice Olaratumab (LY3012207). EMA/CHMP/SAWP/184720/2015. Procedure No.: EMEA/H/SAH/035/1/2015/II. 2015.
78. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR α Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Clinical Study Report.* 2015.

79. European Medicines Agency. EMA/CHMP/589981/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Summary of opinion (initial authorisation) Lartruvo (Olaratumab) 15. September 2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004216/WC500212882.pdf.
80. European Medicines Agency. EMA/CHMP/534829/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report. Lartruvo. 15. September. 2016.
81. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2016. 2016. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c45-c49.htm>.
82. Cancer Research UK. Soft tissue sarcoma statistics: about soft tissue sarcoma data. 2016. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/soft-tissue-sarcoma#heading-Five>.
83. Leahy M, Garcia Del Muro X, Reichardt P, Judson I, Staddon A, Verweij J, et al. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2763-2770.
84. Jönsson L, Justo N, Musayev A, Krishna A, Burke T, Pellissier J, et al. Cost of treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma who respond favourably to chemotherapy. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015.
85. Reichardt P, Bauer S, Reichardt A, Hoiczkyk M, Brunner M, Kaskel P, et al. The Sarcoma Treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) Study-Results from Germany. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2012;138:114.
86. Robinson D, Nersesyan K, Pomerantz D. Epidemiology and treatment of soft tissue sarcoma in the EU5. *Value in Health.* 2015;18 (7):A439.
87. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. 2014. Aufgerufen am: 28.04.2015. Verfügbar unter: <http://ci5.iarc.fr>.
88. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2493-2511.
89. Trautmann F, Schuler M, Schmitt J. Burden of soft-tissue and bone sarcoma in routine care: Estimation of incidence, prevalence and survival for health services research. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(3):440-446.
90. Ressing M, Wardelmann E, Blettner M, Emrich K, Hohenberger P, Jakob J, et al. Incidence of sarcomas and histological subtypes in Germany. *Oncology Research and Treatment.* 2016;39:145.

91. Eli Lilly and Company. Retrospective Observational Research Detailed Analysis Plan. Assessment of Advanced Soft-Tissue Sarcoma in Germany. Study protocol. 22. August 2016.
92. Eli Lilly and Company. Retrospective Observational Research Protocol, Version 1.0. Epidemiology, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma Ineligible for Surgery or Radiotherapy: A Retrospective Chart Review in Select European Countries. 24. April 2015.
93. Calingaert B, Saltus C. RTI Health Solutions, RTI-HS Project No. 0303899.006. Assessment of Epidemiology of Advanced Soft-Tissue Sarcoma in Germany. Final Study Report, May 2. 2016.
94. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres), KM6_2016. 2016. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
95. Mytelka DS, Lorenzo M, Stafkey-Mailey D, D'yachkova Y, Nagar S, Candrilli SD, et al. Advanced Soft Tissue Sarcoma: Systemic Treatment Patterns and Survival in Germany. Abstract: Presentation at: ISPOR 19th Annual European Congress, 29 October-2 November 2016, Wien. 2016.
96. Calingaert B, Kaye J, Saltus C. RTI Health Solutions. Assessment of Epidemiology of Soft-Tissue Sarcoma in Germany. RTI-HS Study 0303899.006. Presented to Eli Lilly and Company, June 10. 2016.
97. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Juni 2016. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2016_300dpi_2016-06-30.pdf.
98. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF16 Bund. Stand: Juni 2016. Aufgerufen am: 14.09.2016. Verfügbar unter: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
99. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribodoxo® 2mg/ml Injektionslösung. September. 2013.
100. ClinicalTrials.gov. NCT02451943 - Titel: A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE).2016. Aufgerufen am: 15.09.2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943?term=LY3012207&rank=2>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-11 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	in Zyklen intravenös	<u>Kombinationstherapie</u> Olaratumab 17 Zyklen à 21 Tage ^c Doxorubicin <u>maximale Therapiedauer</u> 8 Infusionen (=Zyklen) à 21 Tage	Tag 1,8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 2 Tage/Zyklus 34 Tage ^c Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 1 Tag/Zyklus 8 Tage
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	in Zyklen intravenös	<u>maximale Therapiedauer</u> 8 Infusionen (=Zyklen) à 21 Tage	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus 1 Tag/Zyklus 8 Tage

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

b: Behandlungsmodus: in Zyklen, Olaratumab an Tag 1,8 eines 21-Tage-Zyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation für die Kombination Olaratumab+Doxorubicin für bis zu **acht Zyklen**, gefolgt für die Patienten mit nicht progredienter Erkrankung von einer Olaratumab-Monotherapie bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].

c: Das mediane progressionsfreie Überleben in der zulassungsrelevanten Studie liegt bei 6,6 Monaten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 4,1 Monaten in der Doxorubicin-Gruppe. Grundsätzlich erscheint für Olaratumab eine Berechnung für einen Jahreszeitraum daher als nicht sinnvoll. Es werden in den Tabellen für das zu bewertende Arzneimittel Olaratumab jedoch eine „fiktive“/standardisierte Berechnung basierend auf einer Therapiedauer von einem Jahr dargestellt, im Text zusätzlich die realistische Therapiedauer (basierend auf der medianen Therapie der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie) dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Tabelle 3-11 sind das zu bewertende Arzneimittel Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin aufgeführt. Aufgrund des Orphan Drug Status wurde formal keine ZVT festgelegt. Obwohl für ein Orphan Drug formal nicht erforderlich, wird für Doxorubicin als Kontroll-Arm der Phase-II-Studie aus Vollständigkeitsgründen dennoch eine komplette Berechnung durchgeführt und dargestellt.

Aufgrund der formalen Anforderungen werden in den Tabellen eine standardisierte Hochrechnung der Dosierungen und Kosten auf eine hypothetische und fiktive 1-Jahres-Therapiedauer (bzw. die entsprechend der LartruvoTM-Fachinformation maximal mögliche Doxorubicin-Zyklenzahl) für die Olaratumab+Doxorubicin-Kombinationstherapie vorgenommen.

Da die Patienten jedoch in der Regel deutlich weniger als ein Jahr behandelt werden (mediane Therapiedauer für Olaratumab: 16,5 Infusionen), ist die formale Vorgabe des G-BA lediglich als theoretische Größe zu betrachten. Zusätzlich zu den 1-Jahres-Therapiekosten in den Tabellen werden zusätzlich die realistischeren medianen Therapiekosten im Text ausgewiesen. Diese folgen der gleichen Berechnungslogik wie die Ermittlung der 1-Jahres-Therapiekosten und beruhen auf den Angaben zu den medianen Therapiedauern der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie von Olaratumab.

Für die Kombinationstherapie Olaratumab+Doxorubicin wird eine Therapiedauer von bis zu acht Zyklen angegeben [1], die somit grundsätzlich die maximale Grenze für Doxorubicin darstellt. Da die Überlebenszeiten und insbesondere auch die Zeit bis zu einer Tumorprogression vergleichsweise kurz sind, erscheint für Olaratumab zumindest die ausschließliche Angabe für einen Therapiezeitraum von einem Jahr nicht angemessen und sinnvoll. Eine Therapiedauer von einem Jahr stellt eine rein fiktive und für den Durchschnittspatienten im hier beschriebenen Indikationsgebiet des fortgeschrittenen Weichgewebesarkom nicht „erreichbare“ Größe dar.

Olaratumab+Doxorubicin

Die empfohlene Dosis von Olaratumab beträgt 15 mg/Kilogramm (kg) Körpergewicht als Infusion über 60 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus, gefolgt von der Doxorubicin-Infusion an Tag 1 des dreiwöchigen Zyklus. Die empfohlene Dosis von Doxorubicin beträgt 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse (i. v.) Infusion über etwa 60 Minuten an Tag 1 eines 21-tägigen-Behandlungszyklus.

Die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Olaratumab Fachinformation für die Kombination Olaratumab+Doxorubicin für bis zu acht Zyklen, gefolgt für die Patienten mit nicht fortgeschrittener Erkrankung von einer Olaratumab-Monotherapie bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].

Ausgehend von einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,6 Monaten im Olaratumab+Doxorubicin-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer in der Safety-Population der Phase-II-Studie im Kombinations-Arm für Olaratumab 26,1 Wochen mit einer medianen Anzahl von 16,5 Olaratumab-Infusionen (Bereich: 1-83 Infusionen; Mittelwert: 19,4 Infusionen) und im Median 21,3 Wochen und sieben Doxorubicin-Infusionen (Mittelwert: 5,7 Infusionen) [2].

Die längere Behandlungsdauer bei verlängertem medianen progressionsfreiem Überleben im Olaratumab-Behandlungsarm ist auf eine bessere Wirksamkeit zurückzuführen.

Doxorubicin

Die entsprechende mediane Behandlungsdauer betrug in der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie im Doxorubicin-Arm bei einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,1 Monaten 12,3 Wochen entsprechend vier Infusionen für Doxorubicin (Bereich 1-8 Infusionen; Mittelwert 4,4 Infusionen) [2]. Gemäß Studienprotokoll konnten ebenfalls maximal acht Doxorubicin-Infusionen/Zyklen im Kontroll-Arm gegeben werden [2]. Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin entprechend der Doxorubicin-Fachinformation beträgt 450 bis maximal 550 mg/m² KOF [3].

Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA wurde aufgrund des Orphan Drug Status von Olaratumab durch den G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit jedoch die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie (Doxorubicin) aufgeführt.

Aus Gründen der Einfachheit bei der Gegenüberstellung und Berechnung der Kosten wird die Anzahl der Zyklen für die Doxorubicin-Monotherapie ebenfalls mit acht Zyklen berücksichtigt. Dem Hersteller ist bewusst, dass die kumulative maximale Dosierung für Doxorubicin 550 mg/m² beträgt, diese aber in der Praxis sicherlich patientenindividuell überschritten werden kann. Statt der auf Grundlage der kumulativen Dosis resultierenden 7,33 Zyklen wird daher in der Folge mit acht Zyklen gerechnet, was ggf. in der formalen Betrachtung zu einer leichten Überschätzung der Kosten für Doxorubicin führen kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Olaratumab: in Zyklen; Tag 1, 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus Doxorubicin: Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> =34 Tage <u>maximale Behandlungsdauer</u> 8 Infusionen=8 Tage
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus	<u>maximale Behandlungsdauer</u> 8 Infusionen=8 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. b: Behandlungsmodus: in Zyklen, Olaratumab an Tag 1,8 eines 21-Tage-Zyklus; die Behandlung erfolgt entsprechend der Empfehlung der Fachinformation für die Kombination Olaratumab+Doxorubicin für bis zu acht Zyklen, gefolgt für die Patienten mit nicht progredienter Erkrankung von einer Olaratumab-Monotherapie bis zur Tumorprogression oder einer nicht mehr akzeptablen Toxizität [1].</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Olaratumab <u>standardisiert auf 1 Jahr</u> =17 Zyklen =34 Tage	Olaratumab 1.144,5 mg (76,3 kg durchschnittliches Gewicht Mikrozensus ² 013; Dosis: 15 mg/kg Körpergewicht/ Infusion)	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> (17 Zyklen=34 Infusionen à 15 mg/kg Körpergewicht bei 76,3 kg Körpergewicht) =38.913 mg
		Doxorubicin <u>maximale Therapiedauer</u> =8 Zyklen =8 Tage	141,75 mg (1,89 m ² KOF; Dosis: 75 mg/m ² KOF)	<u>maximale Therapiedauer</u> (8 Infusionen à 75 mg/m ² KOF) =1.134 mg =227 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	<u>maximale Therapiedauer</u> =8 Zyklen =8 Tage	141,75 mg (1,89 m ² KOF; Dosis: 75 mg/m ² KOF)	<u>maximale Therapiedauer</u> (8 Infusionen à 75 mg/m ² KOF) =1.134 mg =227 DDD
<p>a: Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Bzw.: Beziehungsweise; Ggf.: Gegebenenfalls; Kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; Mg: Milligramm; ML: Milliliter; DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulation des Verbrauches

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Aufgrund der durch die Vorgaben der Fachinformation auf maximal acht Zyklen begrenzten Therapiedauer von Doxorubicin und der insgesamt relativ kurzen Überlebenszeiten bzw. der durch eine Tumorprogression zeitlich begrenzten Therapiedauer von Olaratumab sowie der durch das Körpergewicht individualisierten Medikation erscheint die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs in DDD (Defined Daily Dose, definierte Tagesdosis) primär als nicht geeignete Meßgröße. Für Doxorubicin erfolgt jedoch zusätzlich eine Angabe der DDD. Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)-/DDD-Klassifikationen zurückgegriffen [4].

Bei Arzneimitteln, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wurde über die Formel nach Dubois und Dubois $[\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184]$ [5] die durchschnittliche KOF errechnet und für Doxorubicin im Folgenden zugrunde gelegt.

Die Angaben des Mikrozensus 2013 wurden zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße und des Körpergewichts verwendet. Dabei wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Männern (84,3 kg) und Frauen (69,6 kg) bzw. die durchschnittliche Körpergröße für Männer (1,78 m) und Frauen (1,63 m) über 18 Jahre herangezogen, während das durchschnittliche Körpergewicht über beide Geschlechter 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße 1,72 m beträgt [6].

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße über beide Geschlechter hinweg ergeben sich damit eine KOF von $1,89 \text{ m}^2$ sowie ein Körpergewicht von 76,3 kg, die für die weiteren Berechnungen verwendet werden.

Olaratumab

Der durchschnittliche Jahresverbrauch ergibt sich aus der eingesetzten Dosis von Olaratumab in der Kombinationstherapie mit Doxorubicin und der medianen Anzahl der Infusionen in der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie (siehe Tabelle 3-11).

Olaratumab wird in einer auf das Gewicht des Patienten bezogenen Dosierung verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die durch Nebenwirkungen erforderlich werden können.

Um eine übersichtliche Darstellung des Verbrauchs und der daraus resultierenden GKV-Kosten zu gewährleisten, wird der empfohlene Verbrauch der Standardtherapie in Abhängigkeit vom Körpergewicht mittels milligrammgenaue Berechnung ermittelt. Als Berechnungsgrundlage für die KOF werden aus Konsistenzgründen jedoch die Angaben des Mikrozensus 2013 [6] mit einem durchschnittliche Körpergewicht über beide Geschlechter 76,3 kg zugrunde gelegt.

Damit würden pro Olaratumab-Infusion im Median 1.144,5 mg eingesetzt werden. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für einen Standardpatienten errechnet sich folglich unter Berücksichtigung der medianen Anzahl der Infusionen von 16,5 mit 18.884,5 mg Olaratumab. Bezogen auf eine (hypothetische) rein fiktive standardisierte Berechnung auf ein Jahr mit 17 Zyklen mit 34 Infusionen ergäbe sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 38.913 mg Olaratumab.

Der theoretisch mögliche Verwurf von Olaratumab, der real zu Lasten der GKV abgerechnet werden darf und wird, ist nicht exakt berechenbar, da unterschiedliche Abrechnungs- und Erstattungsmodalitäten in den verschiedenen Zubereitungsstätten (Apotheken, Herstellerbetrieben, Krankenhaus-Apotheken) dazu führen, dass die Gesamtberechnung fehlerhaft sein wird (vgl. Anlage 3 Teil 1 Ziffer 3.7 der Hilfstaxe). Daher findet der Verwurf keinen Eingang in der Berechnung des Verbrauchs.

Doxorubicin

Ebenfalls basierend auf dem Mikrozensus 2013 und der zuvor berechneten KOF 1,89 m² wurden die Dosierungen von Doxorubicin im Kombinationstherapie-Arm und im Monotherapie-Arm ermittelt. Hiermit errechnet sich bei einer Doxorubicin-Dosis von 75 mg/m² gemäß der LartruvoTM-Fachinformation je Gabe eine Absolutmenge von 141,75 mg Doxorubicin. Auf Grundlage der Anzahl der verabreichten Infusionen ergeben sich absolut 992,25 mg als kumulative Doxorubicin-Dosen für den Olaratumab+Doxorubicin - respektive 567 mg für den Doxorubicin-Arm als Jahresdurchschnittsverbrauch. Bezogen auf eine gemäß Fachinformation maximal mögliche Therapiedauer von acht Zyklen ergibt sich somit ein Durchschnittsverbrauch von 1.134 mg Doxorubicin.

Bei einer offiziellen DDD für Doxorubicin von 5 mg [4] ergeben sich 28,4 DDD pro Zyklus 227 DDD für acht Zyklen.

Hergestellte Infusionslösungen: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde bei einer Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Glukoselösung für 96 Stunden bei 25°C und für 28 Tage bei 2°-8°C nachgewiesen [3].

Bei dem in der Hilfstaxe aufgeführten Wirkstoff Doxorubicin ist ein tatsächlich anfallender unvermeidbarer Verwurf nach Ziffer 3.6 der Anlage 3 Teil 1 gemäß Ziffer 3.8 b) maximal einmal innerhalb der angegebenen Zeitspannen (hier: 48 Stunden) abrechnungsfähig [7].

Aufgrund der angegebenen Stabilität und der Häufigkeit des Einsatzes von Doxorubicin in einer Vielzahl von Indikationen ist insgesamt ein relevanter Verwurf unwahrscheinlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro (nach § 130 SGB V und §130a SGB V)
Olaratumab 10 mg/mL 1 x DFL (N1) 500 mg Lartruvo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.937,05 €	=1.935,28 € -107,35 € -1,77 € =1.827,93 € =3,66 €pro mg
Doxorubicin (Festbetragsgruppe 1) PZN 6564672 Doxorubicin HCl ONCOtrade 200 mg Inj.-Lösung Doxorubicin 200 1x mg/x mL, Infusionslösungskonzentrat	549,34 €	=507,57 € -40,00 € -1,77 € =2,54 €pro mg
DFL: Durchstechflasche; Inj.: Injektion (s); Mg: Milligramm; ML: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: Lauer-Taxe: Stand: 1.10.2016/1.12.2016 [8-9]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-15: Berechnung des GKV-relevanten Preises von Olaratumab

Produkt	Olaratumab 500 mg
Herstellerabgabepreis, HAP	1.533,60 €
Großhandelsaufschlag, prozentual 3,15%, maximal 37,80 €	37,80 €
Großhandelsaufschlag, fix %	0,70 €
Apothekeneinkaufspreis, AEP	1.572,10 €
Apothekenaufschlag auf AEP, prozentual 3%	47,16 €
Apothekenaufschlag / Beratungshonorar, fix	8,35 €
Förderung der Sicherstellung des Notdienstes	0,16 €
Apothekenverkaufspreis, ohne MwSt.	1.627,77 €
Mehrwertsteuer 19%	309,28 €
Apothekenabgabepreis inkl. MwSt.	1.937,05 €
Abschlag nach § 130a (1, 1a) SGB V	107,35 €
Abschlag nach § 130 (1) SGB V	0 €
Pflichtrabatt der Apotheke	1,77 €
Netto-Kosten der Krankenkasse	1.827,93 €
AEP: Apothekeneinkaufspreis; HAP: Herstellerabgabepreis; Mg: Milligramm; MwSt.: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Für die Behandlungsdauer wird grundsätzlich das wirtschaftlichste bzw. günstigste Arzneimittel und dessen Packungsgröße ausgewählt.

Olaratumab

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Olaratumab wurden ausgehend vom Herstellerabgabepreis (HAP), der Apothekeneinkaufspreis (AEP), der Apothekenabgabepreis (AVP) entsprechend der derzeit gültigen Gesetze (SGB V) und der Arzneimittel-Preisverordnung berechnet. Darauf wurde die Umsatzsteuer in Höhe von 19% addiert. Anschließend wurden die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte nach § 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a von 107,35 € sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen. Dieses ergibt einen für die GKV relevanten Preis von 1827,93 € für die 500 mg DFL LartruvoTM. Dieser Preis wird für die weiteren Berechnungen zugrunde gelegt.

Um eine größere Flexibilität bei der Zubereitung und Verordnung zu ermöglichen, ist die Einführung einer 190 mg DFL für die zweite Jahreshälfte 2017 geplant.

Kostenberechnung für Doxorubicin

Bei der Ermittlung der Kosten von Doxorubicin wurde Doxorubicin HCl ONCOtrade 200 mg Infusionslösung mit der Pharmazentralnummer (PZN) 6564672 mit einem AVP von 549,34 € gemäß Lauer-Taxe vom 1.10.2016 herangezogen (Arzneimittel der Festbetragsgruppe 1). Davon wurde der Gesamtherstellerrabatt von 40,00 € abgezogen [9]. Nach weiterem Abzug des Rabatts gemäß § 130 Absatz 1 SGB V von 1,77 € ergibt sich ein Netto-Apothekenverkaufspreis von 507,57 €, woraus sich Kosten von 2,54 € pro mg ergeben, die für die milligrammgenaue Berechnung zugrunde gelegt werden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das neu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2).

Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Olaratumab: Herstellung monoklonale Antikörper	1	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 34
		Olaratumab+Doxorubicin: Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 17
		Olaratumab: Prämedikation Diphenhydramin i. v.	1	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 34
		Olaratumab: Prämedikation Dexamethason i. v.	1 (1. Zyklus)	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 2
		Doxorubicin: Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	<u>maximale Therapiedauer</u> 8
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	1	<u>maximale Therapiedauer</u> 8
		Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	1	<u>maximale Therapiedauer</u> 8
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab [10]; i. v.: intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Die Kosten werden in den Tabellen jeweils standardisiert auf eine hypothetische Behandlungsdauer von einem Jahr angegeben. Für Doxorubicin ist die Therapiedauer grundsätzlich durch die Olaratumab Fachinformation auf maximal acht Zyklen begrenzt [1]. Die Therapien erfordern die Verabreichung durch einen in der Onkologie erfahrenen bzw. qualifizierten Arzt [1,3]. Somit sind hier die Kosten der ambulanten Verabreichung durch einen Onkologen anzusetzen.

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 Euro abrechnungsfähig. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig [7].

Olaratumab

Entsprechend der LartruvoTM-Fachinformation [1] sollte für alle Patienten eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (wie z. B. Diphenhydramin) und Dexamethason (oder ein entsprechendes Arzneimittel) i. v., 30-60 Minuten vor der Olaratumab-Infusion an den Tagen 1 und 8 des ersten Zyklus gegeben werden, wobei davon auszugehen ist, dass in der Praxis dieser Prozess insgesamt länger als die in der Fachinformation angegebene Dauer beträgt. Für alle folgenden Zyklen sollte die Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) i. v. 30-60 Minuten vor jeder Olaratumab-Infusion gegeben werden. Diese Prämedikation wird daher im Folgenden mit berechnet.

Bei Patienten mit einer Grad 1 oder 2 infusionsbedingten Reaktion (IR), sollte die Infusion unterbrochen werden und falls notwendig Paracetamol, ein H1-Antagonist und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) verabreicht werden. Für alle folgenden Infusionen sollte als Prämedikation Diphenhydramin-Hydrochlorid (i. v.), Paracetamol und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) gegeben werden [1].

Für Patienten, die Olaratumab+Doxorubicin erhalten, besteht das Risiko für eine Neutropenie sowie für hämorrhagische Ereignisse. Die Neutrophilenzahl und die Thrombozytenzahl sollten jeweils vor der Gabe von Olaratumab an Tag 1 und Tag 8 in jedem Zyklus überprüft werden. Während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin sollte die Neutrophilenzahl überwacht werden. Die Koagulationsparameter sollten bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, z. B. bei Anwendung von Antikoagulantien, während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin überwacht werden.

Zur Reduktion der Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität sollte die Anwendung von kardioprotektiven Maßnahmen (linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF, Left ventricular ejection fraction))-Bestimmung wie Echokardiographie oder Multigated Radionuklid-Angiographie (MUGA)-Scan, Elektrokardiogramm (EKG)-Überwachung und/oder die Gabe von kardioprotektiven Arzneimitteln bei allen Patienten vor Beginn und während der Behandlung berücksichtigt und geplant werden. Hinsichtlich der kardialen Überwachung wird zudem auf die Doxorubicin-Fachinformation verwiesen [1].

Doxorubicin

Für Doxorubicin wird gemäß der Fachinformation keine spezielle Prämedikation gefordert [3]. Für die Olaratumab+Doxorubicin-Kombination als auch für die Doxorubicin-Monotherapie würden aufgrund der Vorgaben der Doxorubicin-Fachinformation [3] prinzipiell folgende GKV-Kosten anfallen:

Eine Knochenmarkdepression tritt mit hoher Inzidenz auf, betrifft primär die Leukozyten und erfordert engmaschige Blutbildkontrollen. Während der Behandlung mit angemessenen Doxorubicin-Dosen ist mit bis auf $1000/\text{mm}^3$ abfallenden Leukozytenzahlen zu rechnen. Die Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen sind ebenfalls zu kontrollieren, da auch sie abfallen können [3].

Die maximale kumulative Gesamtdosis für Doxorubicin beträgt 450 bis maximal 550 mg/m^2 KOF. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll, dabei sollte die maximale kumulative Gesamtdosis nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung überschritten werden [3].

Vor und während der Therapie mit Doxorubicin werden die folgenden Verlaufsuntersuchungen empfohlen (Häufigkeit dieser Untersuchungen in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Dosis und Begleitmedikation):

- Thorax-Röntgenaufnahme
- EKG
- regelmäßige Kontrollen der LVEF z. B. mittels Radionukleotidangiographie und Echokardiographie
- tägliche Inspektion der Mundhöhle und des Pharynx auf Schleimhautveränderungen
- Blutuntersuchungen: Hämatokrit, Thrombozyten, Differentialblutbild, Alanin-Aminotransferase (ALT oder SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST oder SGOT), LDH, Bilirubin, Harnsäure

Die Herzfunktion ist vor Beginn der Behandlung mit Doxorubicin zu untersuchen und muss zur Minimierung des Risikos für das Auftreten einer schweren Einschränkung der Herzfunktion während der gesamten Therapie überwacht werden. Das Risiko kann durch regelmäßige Kontrollen der LVEF im Therapieverlauf und sofortiges Absetzen von Doxorubicin bei den ersten Anzeichen einer Funktionseinschränkung vermindert werden. Als geeignete quantitative Methode zur wiederholten Untersuchung der Herzfunktion (Bestimmung der LVEF) kommt die MUGA oder die Echokardiographie (UKG) in Betracht. Insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für eine verstärkte Kardiotoxizität empfiehlt sich die Erhebung eines kardialen Ausgangsstatus mit EKG und MUGA-Scan oder UKG. Vor allem bei höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen sind MUGA oder UKG-Bestimmungen der LVEF wiederholt durchzuführen [3].

Diese Kosten würden prinzipiell sowohl für die Olaratumab+Doxorubicin-Kombination als auch für eine Doxorubicin-Monotherapie und damit insbesondere bei der standardisierten Betrachtung auf den 1-Jahres-Zeitraum in gleicher Höhe anfallen. Diese Kosten wurden (mit Ausnahme der Kosten für eine mögliche Prämedikation) in allen G-BA Beschlüssen, insbesondere auch solchen mit einer doxorubicinhaltigen ZVT, nicht berücksichtigt [11-13] und werden daher auch im vorliegenden Dossier bei der Ermittlung der Kosten nicht einberechnet.

Zudem stellt der G-BA klar, dass nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt werden. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt [14].

Gleiches gilt daher für eine Dexrazoxan-Therapie vor den Doxorubicin-Infusionen zur Minimierung des Risikos für eine Kardiotoxizität, die in der Phase-II-Studie für Patienten mit fünf oder mehr Doxorubicin-Zyklen in beiden Behandlungsarmen erlaubt war [1] und auch in der LartruvoTM-Fachinformation optional genannt ist [1].

Das zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität durch Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin, mit einer erhaltenen kumulierten Dosis von 300 mg/m² Doxorubicin, zugelassene Dexrazoxan [15], wird daher entsprechend auch bei einer Monotherapie mit Doxorubicin Verwendung finden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Olaratumab+Doxorubicin	Kosten pro Leistung (Infusion) in Euro Doxorubicin
Herstellung monoklonale Antikörper	Olaratumab 71 € <u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 71 €(x 34 Infusionen)=2414,00 €	-
Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	Doxorubicin 81 € <u>maximale Therapiedauer</u> 81 €(x 8 Infusionen)=648,00 €	Doxorubicin 81 € <u>maximale Therapiedauer</u> 81 €(x 8 Infusionen)=648,00 €
Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	Olaratumab <u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 52,39 €(502 Punkte) (x 17 Infusionen)=890,63 €	Doxorubicin <u>maximale Therapiedauer</u> 52,39 €(502 Punkte) (x 8 Infusionen)=419,12 €
Prämedikation: Diphenhydramin Dexamethason	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 0,03 €mg x 50mg x 34 Infusionen =51,00 € <u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 0,34 €x 10 x 2=6,80 €	Keine Prämedikation erforderlich
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab [10]; Mg: Milligramm		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten werden in Tabelle 3-17 für eine auf eine 1-Jahres-Therapiedauer standardisierte hypothetische bzw. eine maximal mögliche Therapiedauer von acht Zyklen (Infusionen) für Olaratumab+Doxorubicin sowie für Doxorubicin allein dargestellt obwohl eine Betrachtung der medianen Therapiedauer sinnvoller und realistischer erscheint. Ferner wurde bei der Berechnung darauf verzichtet, wie zuvor bereits beschrieben, zusätzliche in den Fachinformationen aufgeführten Leistungen (wie z. B. Blutbildbestimmungen), die jedoch in der Vergangenheit vom G-BA in anderen Nutzenbewertungen keine Berücksichtigung gefunden haben [11-13], einfließen zu lassen.

Dies betrifft auch die Kosten für die Verabreichung der Medikation durch einen Onkologen. Diese ergeben sich prinzipiell zunächst grundsätzlich durch folgende Leistungen:

- Grundpauschale für Onkologen
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen
- Zusatzvereinbarung Onkologie

Folgende Leistungen sind jedoch unabhängig von einer Olaratumab-Behandlung auch in der Doxorubicin-Gruppe alleine zu erbringen sein und werden daher bei den zusätzlichen Kosten nicht gesondert berechnet:

- Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres: (mediane Alter der Patienten 65 Jahre [16])
- Zusatzpauschale
- Zusatzvereinbarung Onkologie (EBM 13492, EBM 13500, EBM 86512 bzw. 96501 und EBM 86516 bzw. 96503)
- Zuschlag für intravasale Tumortherapie: dieser ist nur einmal pro Behandlungsfall abrechenbar und damit bereits für die Erstlinien-Therapie erfolgt

Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 Euro. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 Euro abrechnungsfähig [7].

Die Therapie mit Olaratumab erfolgte in der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie im Median über 16,5 Infusionen. Die praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510) wird aufgrund der Infusionsdauer von einer Stunde für Olaratumab und ca. einer Stunde für Doxorubicin sowie der empfohlenen Prämedikation und Überwachung nach der Verabreichung für die Kombinationstherapie zugrunde gelegt.

Prämedikation

Dexamethason i. v. und Diphenhydramin i. v.: Die entsprechend der Lartruvo™-Fachinformation [1] genannte Applikation wird vor den Olaratumab-Infusionen an den Tagen 1 und 8 des ersten Zyklus erforderlich. Für alle folgenden Zyklen sollte eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) appliziert werden.

Für Dexamethason wird ein Verbrauch von 10 mg vor jeder Infusion angenommen.

Der Festbetrag für Dexamethason für die PZN 05961023 liegt bei 16,59 € [17]. Nach Abzug des Apothekenrabattes von 1,77 € und einem zusätzlich gewährten Rabatt des Herstellers von 0,03 € resultieren damit Kosten von 0,34 € pro mg und von 6,77 € für die jeweilige Therapiedauer von einem Jahr.

Für Diphenhydramin wird ein Verbrauch von 50 mg vor jeder Infusion angenommen.

Der Apothekenverkaufspreis für Diphenhydramin mit der PZN 05960070 und den günstigsten Kosten für die kleinste Einheit liegt bei 66,81 € für 100 Ampullen [18]. Nach Abzug von 3,09 € zusätzlich gewährten Rabatt des Herstellers und des Apothekenrabattes von 1,77 € resultieren damit die günstigsten Kosten von 0,03 € pro mg und von 55,28 € für die jeweilige Therapiedauer.

Eine Prämedikation ist bei Doxorubicin allein nicht erforderlich.

Würde man die realistischen medianen zusätzlichen GKV-Leistungen betrachten, würden sich diese für die Kombination aus Olaratumab+Doxorubicin auf 2.636,53 € belaufen und für Doxorubicin allein auf 533,56 €

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Herstellung monoklonale Antikörper	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 2.414,00 €	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> minimale Patientenzahl 1.238 x 4.014,71 € =4.970.210,98 € maximale Patientenzahl 1.376 x 4.014,71 € =5.524.240,96 €
		Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	<u>maximale Therapiedauer</u> 648,00 €	
		Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 890,63 €	
		Prämedikation: Dexamethason	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 6,80 €	
		Prämedikation: Diphenhydramin	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 55,28 €	
		Gesamtsumme Kombinationstherapie	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> 4.014,71 €	
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	Herstellung Zytostatika, Hilfstaxe	<u>maximale Therapiedauer- 8 Zyklen</u> 648,00 €	<u>maximale Therapiedauer- 8 Zyklen</u> minimale Patientenzahl 1.238 x 1.067,12 € =1.321.094,56 € maximale Patientenzahl 1.376 x 1.067,12 € =1.468.357,12 €
		Praxisklinische Betreuung (>2 Stunden) (EBM 01510)	<u>maximale Therapiedauer- 8 Zyklen</u> 419,12 €	
		Gesamtsumme	<u>maximale Therapiedauer- 8 Zyklen</u> 1.067,12 €	
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab [10]				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a n=1.238	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a n=1.376
Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden	<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> Arzneimittelkosten 145.301,94 € GKV-Leistungen 4.012,06 € <u>Gesamt</u> 149.314,00 €	184.850.732,00 €	205.456.064,00 €
Formal nicht zutreffend. Zur Berechnung der Kosten wird zur Vollständigkeit und besseren Übersicht die Vergleichstherapie aus der zulassungsrelevanten Studie, Doxorubicin aufgeführt.		<u>standardisiert auf 1 Jahr</u> Arzneimittelkosten 2.880,36 € GKV-Leistungen 1.067,12 € <u>Gesamt</u> 3.947,48 €	4.886.980,24 €	5.431.732,48 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>n: Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Minimum: 1.238; Maximum: 1.376)</p>				

Wie bereits zuvor beschrieben, werden die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT in den Tabellen auf der Basis der rein hypothetischen, für den Durchschnittspatienten im Normalfall nicht erreichbaren, 1-Jahres-Therapiedauer dargestellt. Die medianen Therapiedauern auf Grundlage der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie werden im Text ebenfalls dargestellt, da sie die Behandlungsrealität in Deutschland reflektieren werden. Die daraus resultierenden und der Versorgungsrealität entsprechenden medianen Jahrestherapiekosten belaufen sich daher nach Anwendung der gleichen Berechnungsmethodik zwischen 91.950.225,16 € für n=1.238 und 102.199.927,16 € für n=1.376 Patienten für die Kombination aus Olaratumab+Doxorubicin.

Für Doxorubicin allein ergeben sich für die gleichen Patientenzahlen mediane Therapiekosten von 2.443.490,12 € bis 2.715.866,24 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Es existieren keine genauen Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes einer systemischen Therapie bzw. Erstlinien-Chemotherapie bei Weichgewebesarkom-Patienten im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium. Nach den Auswertungen des von Lilly durchgeführten Chart-Review [16] erhielten jedoch mit etwa 90% der Patienten, eine vermutlich überschätzte Anzahl, eine systemische Therapie. In dem durchgeführten Chart-Review erhielten in der Erstlinien-Therapie zudem 70% der Patienten doxorubicinhaltige Schemata (in der Mehrzahl als Monotherapie) [16].

Auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Berechnungen liegt die maximale Zahl an Patienten in der GKV, für die eine Olaratumab-Therapie in Frage kommt, bei ca. 1.238-1.376 Patienten. Entsprechend der LartruvoTM-Fachinformation sind lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder sonstige Hilfsstoffe als Kontraindikation benannt [1]. Die Fachinformation nennt keine weiteren Patientengruppen, die grundsätzlich von einer Therapie mit Olaratumab auszuschließen sind. Zu beachten sind jedoch zusätzlich die Gegenanzeigen entsprechend der Doxorubicin-Fachinformation [3]. Doxorubicin ist bei folgenden Patienten kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Überempfindlichkeit gegen Anthracendione oder andere Anthrazykline
- nach Vorbehandlung mit maximalen kumulativen Dosen von Doxorubicin und/oder anderen Anthrazyklinen
- wenn eine ausgeprägte persistierende Knochenmarkdepression oder schwere Stomatitis vorliegt, die unter Vorbehandlung mit Chemo- und/oder Strahlentherapie aufgetreten ist
- bei Herzinsuffizienz Grad IV, akutem oder abgelaufenem Herzinfarkt, akuten entzündlichen Herzerkrankungen, bei schweren Rhythmusstörungen mit negativem Einfluss auf die Hämodynamik
- bei erhöhter Blutungsneigung
- bei generalisierten Infektionen
- bei stark eingeschränkter Leberfunktion
- in der Stillzeit [3]

Die Patientenzahl wird sich dementsprechend um eine nicht zu definierende Anzahl weiter reduzieren.

Eine realistische Differenzierung der Verteilung der Patienten nach ambulantem bzw. stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund der nicht publizierten Daten bzw. Literatur nicht möglich.

Wie in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2 und 3.3.3 bereits umfangreich beschrieben, ist hinsichtlich des Verbrauches der Arzneimittel im vorliegenden Dossier nicht von einer hypothetischen 1-Jahres-Therapiedauer auszugehen. Die realistischen Behandlungsdauern werden in der Größenordnung der medianen Therapiedauer der Phase-II-Studie mit 16,5 Infusionen für Olaratumab liegen [2].

Es ist zudem nicht zu erwarten, dass nach der Markteinführung die maximal mögliche Anzahl der Weichgewebesarkom-Patienten in Deutschland mit Olaratumab behandelt werden wird und daher zunächst von einem Anteil von ca. 20% ausgegangen werden kann.

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

Wie in Tabelle 3-6 gezeigt wurde, ist in den nächsten Jahren höchstens mit einem geringen Anstieg der Inzidenz/Prävalenz des Weichgewebesarkoms in Deutschland zu rechnen. Aufgrund des Mangels aktueller Daten kann zur weiteren Entwicklung der Versorgungsanteile von Olaratumab jedoch keine genauere Aussage getroffen werden.

Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle Patienten berechnet, die voraussichtlich mit Olaratumab behandelt werden können (Zielpopulation). Da aus den zuvor aufgeführten Aspekten zu den Versorgungsanteilen jedoch davon auszugehen ist, dass die Patienten im Median nur 26,1 Wochen (bei Median 16,5 Olaratumab-Infusionen im Kombinations-Arm der Phase-II-Studie [2]) behandelt werden, reduzieren sich die realistischen Kosten auf 91.950.225,16 € (für n=1.238 Patienten) und 102.199.927,16 € (für n=1.376 Patienten) für die Kombination aus Olaratumab+Doxorubicin pro Jahr. Zudem ist wie zuvor beschrieben, im ersten Jahr der Markteinführung lediglich von einem Anteil von ca. 20% auszugehen, so dass die Kosten nochmals geringer ausfallen.

Darüber hinaus sind Patienten, die zuvor genannte Kontraindikationen aufweisen, nicht für eine Therapie mit Olaratumab+Doxorubicin geeignet und reduzieren somit die Anzahl der Patienten in den Zielpopulation zusätzlich, was wiederum die für die GKV entstehenden Kosten senkt. Die häufigsten Ursachen für Therapieabbrüche jeglicher Studientherapie während der ersten acht Therapiezyklen waren eine radiologisch dokumentierte Tumorprogression (Olaratumab-Arm: 31,8%, Kontroll-Arm: 40,3%). Mehr Patienten im Kontroll-Arm als im Olaratumab-Arm beendeten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse (16,4% vs. 7,6%) [2]. Die Therapieabbrüche werden jedoch in den aufgeführten medianen Therapiedauern abgebildet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für das Weichgewebesarkom in Deutschland wurden primär die Angaben des RKI, darauf basierende durch Lilly initiierte Auswertungen, verschiedene Krebsregister sowie verfügbare Publikationen zur epidemiologischen Situation in Deutschland und Europa herangezogen.

Alle Zahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, resultieren jedoch in den aus unserer Sicht verlässlichsten verfügbaren Patientenzahlen. Zur Ermittlung des Anwendungsmodus, der (medianen) Therapiedauern, ggf. erforderlicher Prämedikationen oder Untersuchungen wie z. B. Blutbildkontrollen werden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) verwendet. Für Informationen zu Preisen wurden die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 1.10.2016), die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands, die Kassenärztlichen Vereinigungen verschiedener Länder sowie der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation LartruvoTM Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.
2. Eli Lilly and Company. I5B-IE-JGDG. A Phase 1b/2 Randomized Phase 2 Study Evaluating the Efficacy of Doxorubicin With or Without a Human Anti-PDGFR α Monoclonal Antibody (IMC-3G3) in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma. Clinical Study Report. 2015.
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribodoxo[®] 2mg/ml Injektionslösung. September. 2013.
4. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2016.
5. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: Tenth paper - A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med. 1916;XVII(6_2):863-871.
6. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung. Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index 2013 nach Geschlecht, Altersgruppen. 2013.

7. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zur Hilfstaxe. Stand: 01.10. 2015.
8. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Lartruvo.2016. Stand: 01.12.2016. Aufgerufen am: 29.11.2016. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
9. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Doxorubicin.2016. Aufgerufen am: 01.10.2016. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2016.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. 19. Juni 2014. Aufgerufen am: 26.07.2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 22. Januar 2015. Aufgerufen am: 26.07.2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). 18. Februar 2016. Aufgerufen am: 26.07.2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2498/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab. 18. Februar 2016. Aufgerufen am: 26.07.2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf.
15. Clinigen Healthcare Ltd. Fachinformation Cardioxane® 500mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Februar. 2015.
16. Calingaert B, Saltus C. RTI Health Solutions, RTI-HS Project No. 0303899.006. Assessment of Epidemiology of Advanced Soft-Tissue Sarcoma in Germany. Final Study Report, May 2. 2016.
17. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Dexamethason.2016. Aufgerufen am: 01.10.2016.
18. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. Lauer-Taxe zu Diphenhydramin.2016. Aufgerufen am: 01.10.2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Olaratumab Fachinformation dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Initiierung und Überwachung der Therapie mit Olaratumab muss durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen. Patienten sollten während der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer IR überwacht werden. Es muss sichergestellt sein, dass eine Ausrüstung zur Reanimation verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Olaratumab ist 15 mg/kg Körpergewicht und wird mittels i. v. Infusion an Tag 1 und 8 eines jeden 3-wöchigen Zyklus bis zum Tumorprogress oder bis zum Auftreten nicht-akzeptabler Toxizität verabreicht. Lartruvo wird in Kombination mit Doxorubicin für bis zu acht Zyklen der Behandlung verabreicht, gefolgt von Lartruvo-Monotherapie bei Patienten, deren Erkrankung nicht fortgeschritten ist. An Tag 1 jedes Zyklus wird im Anschluss an die Lartruvo-Infusion Doxorubicin gegeben.

Prämedikation

Im ersten Zyklus sollte an den Tagen 1 und 8 allen Patienten eine Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (wie z. B. Diphenhydramin) und Dexamethason (oder einem äquivalenten Arzneimittel) 30 bis 60 Minuten vor der Gabe von Olaratumab i. v. verabreicht werden. Für nachfolgende Zyklen sollte die Prämedikation mit einem H1-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin) i. v. 30-60 Minuten vor jeder Dosis von Olaratumab verabreicht werden.

Für Patienten, bei denen eine Grad 1 oder 2 IR auftritt, sollte die Infusion unterbrochen werden und falls notwendig, Paracetamol, ein H1-Antagonist und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) verabreicht werden. Für alle nachfolgenden Infusionen sollte als Prämedikation Diphenhydramin-Hydrochlorid (i. v.), Paracetamol und Dexamethason (oder äquivalente Arzneimittel) gegeben werden.

Falls eine i. v. Gabe eines H1-Antagonisten nicht möglich ist, sollte eine andere Prämedikation gegeben werden (z. B. orales Diphenhydramin-Hydrochlorid mindestens 90 Minuten vor der Infusion).

Dosisanpassungen für Olaratumab

Für Empfehlungen zur Dosisanpassungen bezüglich Doxorubicin richten Sie sich nach der aktuellen Doxorubicin-Fachinformation.

Infusionsbedingte Reaktionen

Empfehlungen für die Handhabung von IR durch Olaratumab sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Empfehlungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Grad der Toxizität^a	Empfehlungen für das Vorgehen (bei jeglichem Auftreten)
Grad 1-2	Beenden Sie die Infusion Bei Bedarf Verabreichung von Paracetamol, H1-Antagonist und Dexamethason (siehe Abschnitt Prämedikation) Nach Abklingen der Reaktion, Fortsetzung mit einer um 50% reduzierten Infusionsrate ^b Überwachen Sie den Patienten hinsichtlich der Verschlechterung des Befindens. Für nachfolgende Infusionen bitte den Abschnitt Prämedikation beachten.
Grad 3-4	Sofortiges und endgültiges Absetzen der Behandlung mit Olaratumab (siehe Abschnitt 4.4).
<p>a: Grad-Einteilung nach den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03.</p> <p>b: Wenn die Infusionsrate aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion Grad 1 oder 2 reduziert wurde, wird empfohlen die langsamere Infusionsrate für die nachfolgenden Infusionen beizubehalten. Die Infusionsdauer sollte zwei Stunden nicht überschreiten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute</p>	

Andere nicht-hämatologische Toxizitäten

Bei schwerwiegenden nicht-hämatologischen Toxizitäten Grad ≥ 3 , bei denen ein Zusammenhang mit Olaratumab vermutet wird, sollte die Gabe von Olaratumab verschoben werden, bis die Toxizität auf Grad ≤ 1 zurückgegangen ist oder bis die Ausgangswerte von vor der Behandlung wieder erreicht sind. Für alle nachfolgenden Infusionen sollte die Dosis nach einer Grad 3 Toxizität auf 12 mg/kg und nach einer Grad 4 Toxizität auf 10 mg/kg reduziert werden. Falls eine Grad 3 Toxizität trotz der Dosisreduzierung erneut auftritt, sollte die Dosis auf 10 mg/kg reduziert werden. Im Fall einer wiederholten Grad 4 Toxizität sollte die Behandlung mit Olaratumab endgültig abgesetzt werden.

Neutropenie

Wenn neutropenes Fieber bzw. eine neutropene Infektion oder eine Neutropenie Grad 4 länger als eine Woche anhält, sollte die Gabe von Olaratumab unterbrochen werden, bis die absolute Neutrophilenzahl 1.000/ μ L oder mehr beträgt, und anschließend sollte die Behandlung mit Olaratumab mit der reduzierten Dosis von 12 mg/kg fortgesetzt werden. Falls trotz Dosisreduktion neutropenes Fieber, eine neutropene Infektion oder eine Neutropenie Grad 4, die länger als eine Woche andauert, wiederholt auftritt, sollte die Dosis weiter auf 10 mg/kg reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere (>65 Jahre)

Daten für deutlich ältere Patienten (>75 Jahre) sind sehr begrenzt verfügbar (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Es sind keine Dosisreduzierungen notwendig außer denen, die für die gesamte Patientenpopulation empfohlen sind.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Es wurden keine formalen Studien mit Olaratumab bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. PopPK-Daten (Populations-basierte-pharmakokinetische Analyse) weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nötig ist. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Olaratumab bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (berechnete Kreatinin-Clearance <30 Milliliter (mL)/min) (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Es wurden keine formalen Studien mit Olaratumab bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. PopPK-Daten weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nötig ist. Es gibt nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Olaratumab bei Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion. Es gibt keine Daten zu einer Verabreichung von Olaratumab bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Olaratumab bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nach der Verdünnung mit 9 mg/mL (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung wird Olaratumab als i. v. Infusion über etwa 60 Minuten verabreicht. Bei Patienten, die höhere Dosierungen benötigen, kann es erforderlich sein, das Infusionsvolumen zu erhöhen. Die Infusionsdauer sollte dementsprechend so erhöht werden, dass die maximale Infusionsrate von 25 mg/Minute nicht überschritten wird.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Infusionsbedingte Reaktionen***

In klinischen Studien mit Olaratumab wurden IR berichtet, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat während oder nach der ersten Infusion mit Olaratumab auf. Symptome IR beinhalten Flush, Atemnot, Bronchospasmus oder Fieber/Schüttelfrost, und in einigen Fällen äußerte sich die Reaktion als schwere Hypotonie, anaphylaktischer Schock oder tödlichem Herzstillstand. Schwere IR wie anaphylaktische Reaktionen können trotz der Gabe einer Prämedikation auftreten. Die Patienten sollten während der Infusion auf Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden, und eine Ausrüstung zur Reanimation muss verfügbar sein. Für Empfehlungen und Dosisreduktionen bei Patienten, bei denen während der Infusion eine IR Grad 1 oder 2 auftritt, siehe Abschnitt 4.2. Bei Patienten, die bereits bei vorherigen Infusionen eine IR Grad 1 oder 2 erlitten, wird die Verabreichung einer Prämedikation mit Diphenhydramin-Hydrochlorid (i. v.), Paracetamol und Dexamethason empfohlen. Bei Patienten mit einer IR Grad 3 oder 4 sollte Olaratumab sofort und endgültig abgesetzt werden. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Neutropenie

Für Patienten, die Olaratumab und Doxorubicin erhalten, besteht das Risiko für eine Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Die Neutrophilenzahl sollte jeweils vor der Gabe von Olaratumab an Tag 1 und Tag 8 in jedem Zyklus überprüft werden. Während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin sollte die Neutrophilenzahl überwacht werden. Eine unterstützende Behandlung wie mit Antibiotika oder Granulozyten-Koloniestimulierender Faktor (G-CSF), sollte nach lokalen Richtlinien gegeben werden. Für Neutropenie-bezogene Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Hämorrhagische Ereignisse

Für Patienten, die Olaratumab und Doxorubicin erhalten, besteht das Risiko für hämorrhagische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Die Thrombozytenzahl sollte jeweils vor der Gabe von Olaratumab an Tag 1 und Tag 8 in jedem Zyklus überprüft werden. Die Koagulationsparameter sollten bei Patienten mit einer Prädisposition für Blutungen, z. B. bei Anwendung von Antikoagulantien, während der Behandlung mit Olaratumab und Doxorubicin überwacht werden. In einer Studie mit Olaratumab in Kombination mit liposomalem Doxorubicin trat ein Fall von tödlicher intrakranialer Hämorrhagie bei einem Patienten auf, der während der Behandlung gestürzt war.

Patienten mit Anthrazyklin-Vorbehandlung

Das Risiko für eine Kardiotoxizität steigt mit steigender kumulativer Dosis von Anthrazyklinen, inklusive Doxorubicin. Es gibt keine Daten zur Kombination von Olaratumab und Doxorubicin bei Patienten, die mit Anthrazyklinen bzw. mit Doxorubicin vorbehandelt wurden (siehe Abschnitt 4.1).

Natriumkontrollierte Diät

Das Arzneimittel enthält 146 mg Natrium pro 50 mL Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

Kardiotoxizität

Doxorubicin kann Kardiotoxizität verursachen. Das Risiko einer Toxizität steigt mit der Erhöhung der kumulativen Dosis und ist bei Patienten, die bereits in ihrer Anamnese eine Kardiomyopathie, mediastinale Bestrahlung oder Vorerkrankungen am Herzen haben, höher. Zur Reduktion der Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität sollte die Anwendung von kardioprotektiven Maßnahmen (LVEF-Bestimmung wie Echokardiographie oder MUGA-Scan, EKG-Überwachung und/oder die Gabe von kardioprotektiven Arzneimitteln) bei allen Patienten vor Beginn und während der Behandlung berücksichtigt und geplant werden.

Bitte beachten Sie die Fachinformation von Doxorubicin für Empfehlungen zur kardialen Überwachung.

In der klinischen Phase-II-Studie erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen ab dem 5. Zyklus Doxorubicin zusätzlich Dexrazoxan vor jeder Gabe von Doxorubicin, um das Risiko einer Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1).

Leberfunktionseinschränkung

Da Doxorubicin schnell metabolisiert wird und hauptsächlich über das biliäre System ausgeschieden wird, ist die Toxizität von Doxorubicin bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkung erhöht. Beachten Sie die Fachinformation von Doxorubicin für eine angemessene Überwachung der Leberfunktion und Dosisanpassungen von Doxorubicin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Olaratumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. In einer speziellen Arzneimittelinteraktionsstudie (Drug-Drug-Interaction, DDI), wurden bei Patienten keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Olaratumab und Doxorubicin beobachtet.

Es wurden keine weiteren formalen DDI-Studien mit Olaratumab und Arzneimitteln, die häufig bei Krebspatienten verwendet werden, inklusive denen mit Weichgewebesarkom (z. B. Antiemetika, Analgetika, Antidiarrhoika, orale Kontrazeptiva) durchgeführt.

Da monoklonale Antikörper nicht über Cytochrom P450 (CYP) Enzyme oder andere Arzneimittel-metabolisierende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht anzunehmen, dass eine Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch eine Begleittherapie die Pharmakokinetik von Olaratumab beeinflusst. Im Gegenzug wird auch von Olaratumab nicht erwartet, dass es einen Effekt auf die Pharmakokinetik von zeitgleich gegebenen Arzneimitteln hat.

Die Gabe von Lebend- oder attenuierten Lebendimpfstoffen an immunsupprimierte Patienten, die mit Chemotherapie (einschließlich Doxorubicin) vorbehandelt wurden, kann zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit einem Lebendimpfstoff sollten bei Patienten vermieden werden, die Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin erhalten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter /Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten beraten werden, während der Behandlung mit Olaratumab nicht schwanger zu werden und sollten über die potentielle Gefährdung für die Schwangerschaft und den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlungsdauer und für mindestens drei Monate nach der letzten Verabreichung von Olaratumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Olaratumab bei Schwangeren vor. Eine Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit einem anti-murinen PDGFR α Antikörper bei Mäusen zeigte fetale Missbildungen und Skelettveränderungen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf dem Wirkmechanismus (siehe Abschnitt 5.1) besteht die Möglichkeit, dass Olaratumab beim Fetus zu Schäden führen kann. Olaratumab darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen ohne eine zuverlässige Verhütungsmethode nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olaratumab in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin (Ig)G geht in die Muttermilch über, daher sollten Frauen während der Behandlung mit Olaratumab und auch nach der letzten Dosis mindestens drei Monate lang nicht stillen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zur Auswirkung von Olaratumab auf die humane Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Olaratumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wegen des häufigen Auftretens von Müdigkeit, sollten Patienten darauf hingewiesen werden, beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Mit Olaratumab behandelte Patienten aus der Phase-II-Studie

Im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin waren die meisten schwerwiegenden (Grad ≥ 3) Nebenwirkungen Neutropenie (54,7%) und muskuloskelettale Schmerzen (7,8%).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Übelkeit, muskuloskelettale Schmerzen, Neutropenie und Mukositis.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten (bei drei Patienten (4,7%)), waren IR (3,1%) und Mukositis (1,6%).

Die für Doxorubicin bekannten Toxizitäten, die in der Kombination von Olaratumab und Doxorubicin beobachtet wurden, beinhalteten Müdigkeit, Anämie, Thrombozytopenie und Alopezie. Bitte beachten Sie für alle Nebenwirkungen in Bezug auf Doxorubicin die entsprechende Fachinformation.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Weichgewebesarkom-Patienten, die mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin in einer Phase-II-Studie behandelt wurden, berichtet wurden, werden in Tabelle 3-21 nach den Systemorganklassen des Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA)-Systems, der Häufigkeit und dem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen bei Patienten, die Olaratumab+Doxorubicin bei Weichgewebesarkom im Phase-II-Abschnitt der Phase 1b/2-Studie erhielten

Systemorganklasse	Nebenwirkung ^a	Häufigkeit allgemein	Häufigkeit Grad 3/4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Lymphopenie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Keine berichtet
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig
	Mukositis	Sehr häufig	Häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Erbrechen	Sehr häufig	Keine berichtet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Muskuloskelettale Schmerzen ^b	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Infusionsbedingte Reaktionen	Sehr häufig	Häufig

a: Bezogen auf die NCI CTCAE Kriterien (Version 4.03) für jeden Grad der Toxizität.
b: Muskuloskelettale Schmerzen beinhalten Arthralgie (Gelenkschmerzen), Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Flankenschmerzen, Leistenschmerzen, muskuloskelettale Brustschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Myalgie (Muskelschmerz), Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI: National Cancer Institute

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

IR wurden bei 12,5% der Patienten berichtet, hauptsächlich als Schüttelfrost, Fieber oder Atemnot. Schwere IR, inklusive einem tödlichen Fall (siehe Abschnitt 4.4) wurden bei 3,1% der Patienten berichtet und zeigten sich hauptsächlich in Kurzatmigkeit, Bewusstlosigkeit und Hypotonie. Alle schweren IR traten während oder unverzüglich nach der ersten Gabe von Olaratumab auf.

Neutropenie

In der Phase-II-Studie lag die Inzidenz an Neutropenie im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin bei 59,4% (alle Grade) und 54,7% (Grad 3) und im Behandlungsarm Doxorubicin allein bei 38,5% (alle Grade) und 33,8% (Grad 3). Die Rate an febriler Neutropenie betrug 12,5% im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin und im Arm Doxorubicin allein 13,8%. Für Dosisanpassungen siehe Abschnitt 4.2.

Muskuloskelettale Schmerzen

In der Phase-II-Studie lag die Inzidenz an muskuloskelettalen Schmerzen im Behandlungsarm Olaratumab+Doxorubicin bei 64,1% (alle Grade) und 7,8% (Grad 3) und im Behandlungsarm Doxorubicin allein bei 24,6% (alle Grade) und 1,5% (Grad 3). Bei der Mehrheit der Patienten war der Schmerz auf die zugrundeliegende Krebserkrankung oder deren Metastasen, vorherigen oder gerade vorliegenden Erkrankungen zurückzuführen. Die Mehrzahl dieser Ereignisse zeigten sich in den ersten vier Zyklen. Der Schmerz kann von wenigen Tagen bis zu 200 Tagen anhalten. Bei einigen Patienten gab es ein Wiederauftreten der Schmerzen. Der Schmerz verschlimmerte sich nicht mit der Zeit oder während des Wiederauftretens.

Kardiotoxizität

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Doxorubicin-bedingten Kardiotoxizität zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie berichtet. Die Rate an Herzrhythmusstörungen war in beiden Armen (15,6% im Prüfarm und 15,4% im Kontrollarm) vergleichbar. Die Häufigkeit an auftretenden kardialen Funktionsstörungen während der Behandlungszeit war zwischen beiden Armen vergleichbar (7,8% im Prüfarm und 6,2% im Kontrollarm).

Hämorrhagische Ereignisse

In der Phase-II-Studie lag die Häufigkeit der hämorrhagischen Ereignisse, die wahrscheinlich mit einem der Studienmedikamente in Zusammenhang standen, in beiden Behandlungsarmen bei 3,1%. Alle Ereignisse waren Grad 1 oder 2 und waren durch multiple Faktoren beeinflusst. Drei Ereignisse Grad ≥ 3 , inklusive einem tödlichen, wurden über das gesamte klinische Entwicklungsprogramm von Olaratumab berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Toxizität bei Älteren

Im Vergleich zur Gesamtpopulation gab es bei älteren Patienten eine höhere Inzidenz an Nebenwirkungen Grad 3, Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führten und eine höhere Rate an hämatologischer Toxizität (siehe Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit an Behandlungsabbrüchen war in beiden Behandlungsarmen über alle Altersgruppen vergleichbar.

Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Lartruvo in klinischen Studien am Menschen. Lartruvo wurde in einer Phase-I-Studie mit bis zu 20 mg/kg an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus eingesetzt, ohne eine maximal tolerierbare Dosis zu erreichen. Im Fall einer Überdosierung sollte eine unterstützende Therapie erfolgen. Es ist kein spezifisches Antidot für Olaratumab bekannt.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421), Glycin (E640), Natriumchlorid, L-Histidin-Monohydrochlorid Monohydrat, L-Histidin, Polysorbat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit Dextrose-Lösungen verabreicht oder gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche 2 Jahre.

Nach Verdünnung

Das Produkt enthält keine Konservierungsmittel, und die zubereitete Lösung ist daher unverzüglich anzuwenden. Sofern nicht unverzüglich angewendet, darf die zubereitete Lösung bis zu 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufbewahrt werden und zusätzlich bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C), vorausgesetzt die Zubereitung hat unter angemessenen aseptischen Bedingungen stattgefunden. Die Aufbewahrungszeit beinhaltet die Dauer der Infusion.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 C - 8 C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Art und Inhalt des Behältnisses

50 mL Lösung in einer DFL (Glas Typ 1) mit einem Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen, einer Aluminium-Dichtung und einer Polypropylen-Kappe.

Packung mit einer DFL.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verwenden Sie bei der Zubereitung der Infusionslösung eine aseptische Technik, um die Sterilität der zubereiteten Lösung sicherzustellen.

Jede DFL ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Schütteln Sie die DFL nicht. Überprüfen Sie den Inhalt der DFL vor der Verabreichung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikeln sein).

Wenn Sie Partikel sehen oder Verfärbungen feststellen, entsorgen Sie die DFL. Berechnen Sie Dosis und Volumen von Olaratumab, wie es zur Herstellung der Infusionslösung benötigt wird. Eine DFL enthält 500 mg als 10 mg/mL Lösung Olaratumab. Verwenden Sie ausschließlich 9 mg/mL (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung als Verdünnungsmittel.

Bei Nutzung von vorgefüllten Infusionsbehältnissen

Basierend auf dem berechneten Volumen Olaratumab entnehmen Sie das entsprechende Volumen der Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung aus dem vorgefüllten 250 mL Infusionsbehältnis. Überführen Sie das berechnete Volumen Olaratumab auf aseptische Weise in das Infusionsbehältnis. Das Endvolumen in dem Behältnis sollte 250 mL betragen. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN.

Bei Nutzung von nicht-vorgefüllten Infusionsbehältnissen

Überführen Sie auf aseptische Weise das berechnete Volumen an Olaratumab in das leere Infusionsbehältnis. Geben Sie eine entsprechende Menge an Natriumchlorid 0,9% Injektionslösung in das Infusionsbehältnis für ein Endvolumen von 250 mL. Das Behältnis soll vorsichtig gewendet werden, um eine adäquate Durchmischung sicherzustellen. Die Infusionslösung NICHT EINFRIEREN ODER SCHÜTTELN.

Die Olaratumab-Infusionslösung wird unter Verwendung eines separaten Infusionsbestecks als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Spülen Sie nach Ende der Infusion das Infusionsbesteck mit steriler Natriumchlorid 0,9% Lösung zur Injektion.

Verwerfen Sie die nicht genutzte Menge an Olaratumab, die in der DFL verbleibt, da das Produkt keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan, RMP)

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

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

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

Anhang IV:

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“.

Das CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Im Anhang IIE der europäischen Zulassungstexte werden zur Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung folgende Angaben gemacht:

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“:

Da dies eine Zulassung unter Besonderen Bedingungen ist gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Olaratumab in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom weiter zu bestätigen, soll der Zulassungsinhaber den Abschlussbericht der klinischen Phase-III-Studie JGDJ einreichen (einschließlich exploratorischer Biomarker-Daten). In dieser Studie wird Doxorubicin plus Olaratumab gegen Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom untersucht.

Fällig am: 31. Januar 2020

Zusätzlich wird der Zulassungsinhaber die zweite Interim-Sicherheitsanalyse zur Phase-III-Studie JGDJ einreichen.

Fällig am: 31. Dezember 2016

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung (Proposed Risk Minimization Activities) werden in der zum Zeitpunkt der Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des EU-RMP (Version 1.4) beschrieben und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht [1]:

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Risiko	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Wichtige mögliche Risiken		
Embryo-fetale Toxizität/Teratogenität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Off-label-Anwendung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Wichtige fehlende Informationen		
Karzinogenität/Genotoxizität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Langzeit Einfluss auf eine Verschlechterung der Fertilität	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Einfluss auf Schwangerschaft und Stillen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Wirksamkeit auf seltene Subtypen der Weichgewebesarkome	n. z.	nicht vorgeschlagen
Langzeitanwendung von Olaratumab	n. z.	nicht vorgeschlagen
Selten auftretende Nebenwirkungen	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Anwendung bei sehr alten Patienten (>75 Jahre)	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Anwendung bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung	Text der FI	nicht vorgeschlagen
Anwendung bei pädiätrischen Patienten	Text der FI	nicht vorgeschlagen
EU-RMP: EU-Risiko-Management-Plan; FI: Fachinformation; n. z.: nicht zutreffend		

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung werden nicht vorgeschlagen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation [2] und dem EU-RMP [1] von Olaratumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eli Lilly and Company. EU-Risk-Management Plan (Version 1.4) Lartruvo. September. 2016.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation LartruvoTM Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November. 2016.