

IQWiG-Berichte – Nr. 116

Eribulin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A11-26
Version: 1.0
Stand: 30.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.11.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-26

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Rolf Kreienberg, Universitätsfrauenklinik, Ulm

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Regine Potthast
- Lars Beckmann
- Andreas Gerber
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Min Zhou

Schlagwörter: Eribulin, Mammatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: eribulin, breast neoplasms, benefit assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
Subgruppen	20
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	21
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	22
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	24
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	25
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	25
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	28
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	28
2.7.2.3.2 Studienpool	30
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	30
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	32
2.7.2.4.3 Ergebnisse	34

2.7.2.5	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	34
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	34
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	34
2.7.2.8	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	35
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	35
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	36
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	36
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	36
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	36
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	36
3	Kosten der Therapie	37
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	37
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	37
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	37
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	37
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	39
3.2.1	Behandlungsdauer	40
3.2.2	Verbrauch	41
3.2.3	Kosten.....	41
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	42
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	42
3.2.6	Versorgungsanteile	44
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	44
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	45

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	45
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	45
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	46
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	46
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	46
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
6	Literatur	53
	Anhang A – Analysen des Instituts zum Endpunkt Gesamtüberleben	55
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen).....	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Eribulin vs. TPC	7
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	10
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	11
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	12
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	13
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	13
Tabelle 8: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC – Ergebnisse getrennt nach eingesetztem Wirkstoff / eingesetzter Wirkstoffgruppe	15
Tabelle 9: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC	19
Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Vergleich Eribulin vs. TPC....	21
Tabelle 11: Vor der Randomisierung vom Arzt gewählte Therapien, die Patientinnen bei der Zuteilung zur TPC-Gruppe erhalten sollten	31
Tabelle 12: Weiterbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation in der EMBRACE-Studie	33
Tabelle 13: Angaben zum Behandlungsmodus und zu den Behandlungstagen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
Tabelle 14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Gabe von Eribulin und Vinorelbin.....	43
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier	48
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier	49

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. TPC (1. Auswertzeitpunkt)	55
Abbildung 2: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. TPC (2. Auswertzeitpunkt)	55
Abbildung 3: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin (1. Auswertzeitpunkt)	56
Abbildung 4: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Taxane / Anthrazykline (1. Auswertzeitpunkt)	56
Abbildung 5: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin (2. Auswertzeitpunkt)	57
Abbildung 6: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Taxane / Anthrazykline (2. Auswertzeitpunkt)	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMBRACE	Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice versus Eribulin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KI ₀	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician's Choice
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 01.11.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

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

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 01.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Eribulin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Eribulin wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die folgende Indikation durchgeführt: Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber einer

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin oder,
- falls geeignet, erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie.

Ergebnisse

Insgesamt lag 1 relevante Studie vor (EMBRACE). Diese Studie war eine randomisierte, offene, direktvergleichende Zulassungsstudie, in die erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen waren. Für die vorliegende Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU waren lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation der EMBRACE-Studie relevant. Der ausschlaggebende Grund dafür war, dass die Patientinnen der Vergleichsgruppe der Studie nicht ausschließlich die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhielten, sondern auch die Gabe darüber hinaus gehender Therapien möglich war. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hätten bzw. haben. Für alle Patientinnen wurde bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt. Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Studie sind somit grundsätzlich möglich. Solche Analysen wurden vom pU in seiner Bewertung zwar nicht vorgelegt, lagen für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch in den Unterlagen zur EMBRACE-Studie vor.

Das Verzerrungspotenzial der EMBRACE-Studie wurde auf Studien- und Endpunktebene jeweils als niedrig eingeschätzt.

Gesamtüberleben

Für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben lagen Daten für die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe vor, die bei Zuordnung zur Vergleichsgruppe Capecitabin, Vinorelbin oder die vorangegangene Taxan- oder Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten hätten bzw. haben. Die Ergebnisse für die Patientinnen, die nach Wahl des Arztes 5-Fluorouracil erhalten hätten bzw. haben, wurden in der Studie nicht separat ausgewertet. Den Angaben zur Studie ist jedoch zu entnehmen, dass lediglich 1 Patientin der Vergleichsgruppe 5-Fluorouracil erhalten hat, woraus sich kein relevanter Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie ergibt.

Es liegen Ergebnisse zu 2 Auswertzeitpunkten vor. Der 1. Auswertzeitpunkt war a priori nach 411 Todesfällen (ca. 54 %) geplant. Als 2. Auswertzeitpunkt wurde seitens der Zulassungsbehörde der Zeitpunkt nach 75 % Todesfällen gefordert, um einen längeren Zeitraum zu betrachten. Für die Nutzenbewertung wurden beide Auswertzeitpunkte herangezogen.

Die zusammenfassenden Analysen für die Patientinnen der relevanten Teilpopulation zeigten zu beiden Auswertzeitpunkten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Allerdings wiesen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Eine zusammenfassende Aussage zu allen Wirkstoffen erschien daher nicht sinnvoll. Bei Betrachtung der Analysen fiel auf, dass die Ursache der Heterogenität mit der Möglichkeit erklärt werden kann, erneut eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen zu erhalten. Ausgehend von dieser Beurteilung wurden die Patientinnen der relevanten Teilpopulation der EMBRACE-Studie in die folgenden 2 Untergruppen eingeteilt: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, und Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen. Für diese Untergruppen erfolgten separate Auswertungen. Die Ergebnisse dieser Analysen waren jeweils homogen.

Für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, waren die Ergebnisse beider Auswertzeitpunkte nicht statistisch signifikant. Für diese Untergruppe ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ergab sich zum 1. Auswertzeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Eribulin, zum 2. Auswertzeitpunkt war das Ergebnis hingegen nicht mehr statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit einem Taxan oder Anthrazyklin behandelt werden können.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der EMBRACE-Studie und somit auch nicht für die genannten Untergruppen der Patientinnen vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie wurden ergänzend dargestellt, um einen Eindruck zum möglichen Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich jeweils ein Unterschied zuungunsten von Eribulin. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant.

Der Anteil der Patientinnen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten, unterschied sich zwischen der Eribulin- und der Vergleichsgruppe nicht maßgeblich. Das Ergebnis war jeweils nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Eribulin wie folgt bewertet:

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens sind folgende 2 Patientengruppen separat zu betrachten:

- **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:** Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.
- **Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen:** Für diese Patientengruppe zeigen sich keine positiven Effekte von Eribulin. Ein größerer Schaden von Eribulin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe zum Komplex

Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Damit kann auch ein geringerer Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Eribulin wurde gemäß der Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt:

Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens 2 Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Der pU benennt, in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung folgender Therapien:

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, oder,
- falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin gegenüber der oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 23.08.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Eribulin bei Brustkrebs (Studienliste des pU);
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Eribulin (01.09.2011 in Studienregistern, 02.09.2011 in bibliografischen Datenbanken, Recherchen des pU);

- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Eribulin in Studienregistern am 21.11.2011 zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Dadurch wurde keine weitere relevante Studie identifiziert.

Der daraus resultierende Studienpool entsprach dem des pU. Allerdings war die einzige vom pU eingeschlossene Studie nur zum Teil für die Nutzenbewertung relevant (siehe auch nachfolgender Abschnitt 2.3.1).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Zulassungsstudie E7389-G000-305 mit dem Studiennamen EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice vs. Eribulin) eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; direkter Vergleich Eribulin vs. TPC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
EMBRACE (E7389-G000-305)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte klinische Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Eribulin stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Für die Bewertung von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU sind allerdings lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation der EMBRACE-Studie relevant. Der ausschlaggebende Grund dafür ist, dass die Patientinnen der Vergleichsgruppe der Studie nicht ausschließlich die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie erhielten, sondern auch die Gabe darüber hinausgehender Therapien möglich war. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation sind die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe, die bei der Zuteilung zur Vergleichsgruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hätten bzw. haben. Solche Auswertungen sind grundsätzlich möglich, da für alle Patientinnen bereits vor der Randomisierung von einem Arzt der zu erhaltende Wirkstoff bei einer Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt wurde (siehe Erläuterungen zum Studiendesign in Abschnitt 2.7.2.4.1 der vorliegenden Bewertung). Solche Analysen wurden vom pU in seiner Bewertung jedoch nicht vorgelegt.

Obwohl sich der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA anschließt, lässt er durch die Formulierung seiner Fragestellung und der Einschlusskriterien des Dossiers auch andere Therapien als Vergleichstherapie für Eribulin zu. Dementsprechend betrachtet der pU in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse und Subgruppenanalysen für die gesamte Studienpopulation. Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patientinnen fehlen. Das Institut folgt dem Vorgehen des pU nicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden im Folgenden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation dargestellt. Um einen Eindruck von den Ergebnissen zum möglichen Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten und somit die Transparenz der Bewertung zu erhöhen, werden zusätzlich die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen der Gesamtpopulation dargestellt. Für die relevante Teilpopulation liegen solche Daten nicht vor.

Einzig für den spezifischen Schadenendpunkt peripherer Neuropathien stellt der pU teilweise auch die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation dar – wobei der pU sich dabei ausschließlich auf die Ergebnisse der Patientinnen bezieht, die Taxane erhalten hätten (aus der Eribulingruppe) bzw. erhalten haben (aus der Vergleichsgruppe). Die alleinige Betrachtung dieses spezifischen Endpunkts ist unzureichend, um Aussagen zum Schaden von Eribulin zu treffen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die EMBRACE-Studie. EMBRACE war eine randomisierte, offene, direkt vergleichende Studie, in die erwachsene Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen waren. Die Patientinnen waren mit mindestens 2 und höchstens 5 Chemotherapien vorbehandelt und hatten innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression erfahren. Die Vorbehandlungen mussten ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, sofern diese nicht kontraindiziert waren.

In der Studie wurden die Patientinnen randomisiert (2:1) einer Behandlung mit Eribulin (508 Patientinnen) oder einer patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes (TPC, Treatment of Physician's Choice, 254 Patientinnen) zugeteilt. Die TPC-Optionen waren eine Monochemotherapie, eine hormonelle Behandlung, eine biologische (für die Krebsbehandlung zugelassene) Therapie, eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie. Welche

Behandlung die Patientinnen bei einer Zuteilung zum Vergleichsarm der Studie erhalten sollten, wurde jeweils vor der Randomisierung durch einen Arzt festgelegt. Die Studienbehandlung wurde gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht (Tabelle 3 und [3]). Die Behandlung mit Eribulin bestand aus Zyklen von je 21 Tagen. Die Vergleichsbehandlungen wurden entsprechend der jeweiligen lokalen Praxis verabreicht. Die Patientinnen sollten die Studienmedikation erhalten, bis eine nicht akzeptable Toxizität oder eine Progression auftrat oder bis ein Abbruch der Studie aus Sicht des behandelnden Arztes zum Wohle der Patientin war.

Die Durchführung der Primäranalyse war a priori für den Zeitpunkt geplant, zu dem 411 (ca. 54 %) Patientinnen verstorben sind. Von der Zulassungsbehörde wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich eine Update-Analyse nach dem Versterben von 75 % der Patientinnen gefordert. Diese wurde nach 589 Todesfällen (77 %) durchgeführt.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Der für die Nutzenbewertung relevante sekundäre Endpunkt waren Nebenwirkungen.

Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der EMBRACE-Studie. Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patientinnen waren im Median etwa 55 Jahre alt; der überwiegende Teil der Patientinnen (ca. 90 %) hatte einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performancestatus von 0 oder 1. Der HER2-Status war bei ca. 75 % der Patientinnen negativ.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 5 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen. Dieses wurde für die eingeschlossene EMBRACE-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
EMBRACE	RCT, offen, parallel, aktivkontrolliert	Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die mit mindestens 2 und höchstens 5 Chemotherapien vorbehandelt waren und die innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression erfahren hatten. Die vorangegangenen Therapien mussten die Behandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan beinhaltet haben, sofern keine Kontraindikationen bestanden.	Eribulin (N = 508) Davon ^b : 77 gepl. für Capecitabin 121 gepl. für Vinorelbin 70 gepl. für Taxane 73 gepl. für Anthrazykline TPC (N = 254) Davon ^b : 45 Capecitabin 65 Vinorelbin 41 Taxane 24 Anthrazykline	Die Durchführung der Primäranalyse wurde für den Zeitpunkt geplant, zu dem 411 Patientinnen verstorben sind. ^c Zusätzliche Durchführung einer Update-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (nach einer Forderung von der Zulassungsbehörde) bei 75 % Todesfällen; Durchführung nach 589 (77 %) Todesfällen	135 Zentren in 19 Ländern 11/2006 – 05/2009 ^c bzw. 03/2010 ^d	Primär: Gesamtüberleben (OS) Sekundär: unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Diese Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant. Die Daten beziehen sich auf die ITT-Population.</p> <p>c: Ursprünglicher Daten-Cut-off.</p> <p>d: Aktualisierung der Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>gepl.: geplant; N: Anzahl der Patientinnen; OS: Overall Survival; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Studie	Eribulin ^a	TPC ^a
EMBRACE	1,4 mg Eribulinmesylat (entspricht 1,23 mg Eribulin)/m ² Körperfläche, intravenös, innerhalb von 2–5 Minuten an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus	Patientenindividuell bestimmte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie als Monotherapie ▪ hormonelle Therapie ▪ biologische (für die Krebsbehandlung zugelassene) Therapie ▪ palliative Therapie ▪ Radiotherapie Verabreichung jeweils entsprechend der lokalen Praxis
a: Die Patientinnen wurden behandelt, bis eine nichtakzeptable Toxizität oder eine Progression auftrat oder bis ein Abbruch der Studie aus Sicht des behandelnden Arztes zum Wohle der Patientin war. Die Teilnehmerinnen mit „clinical benefit“ konnten weiterbehandelt werden, solange dieser anhielt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Studie Merkmal	Eribulin N = 508	TPC N = 254
EMBRACE		
Alter [Jahre] Median (Spannweite)	55 (28–85)	56 (27–81)
ECOG-Performance-Status, n (%) ^a		
0	217 (43 %)	103 (41 %)
1	244 (48 %)	126 (50 %)
2	39 (8 %)	22 (9 %)
HER2-Status, n (%)		
Positiv	83 (16 %)	40 (16 %)
Negativ	373 (73 %)	192 (76 %)
Nicht bekannt	4 (1 %)	0 (0 %)
Nicht erhoben	48 (9 %)	22 (9 %)
a: Angaben zum ECOG Performance Status lagen nur für 500 Patientinnen (Eribulingruppe) bzw. für 251 Patientinnen (TPC-Gruppe) vor. Die Prozentangaben beziehen sich auf 508 bzw. 254 Patientinnen. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in einer Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician's Choice		

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EMBRACE	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Treatment of Physician´s Choice

Weitere Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.2. und 4.3.1.2.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur genaueren Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Gesamtüberleben
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 7 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wurde als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben entspricht dies der Einschätzung des pU. Für den Endpunkt Nebenwirkungen weicht diese Beurteilung von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft hat. Eine Erläuterung der Bewertung des Verzerrungspotenzials ist Abschnitt 2.7.2.4.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Endpunkt Studie	Nebenwirkungen					
	Gesamtüberleben	Lebensqualität	Gesamtrate UEs	UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UE
EMBRACE	ja	nein ^a	(ja) ^b	(ja) ^b	(ja) ^b	(ja) ^b
<p>a: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>b: Es lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie und somit auch nicht für Untergruppen dieser Teilpopulation vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4 der vorliegenden Bewertung). Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die Gesamtpopulation der Studie werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis, TPC: Treatment of Physician´s Choice</p>						

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Endpunkt Studie	Nebenwirkungen						
	Studienebene	Gesamtüberleben	Lebensqualität	Gesamtrate UEs	UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UE
EMBRACE	niedrig	niedrig	– ^a	niedrig ^b	niedrig ^b	niedrig ^b	niedrig ^b
<p>a: Zielgröße wurde nicht erhoben.</p> <p>b: Es lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation der Studie und somit auch nicht für Untergruppen dieser Teilpopulation vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4 der vorliegenden Bewertung). Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die Gesamtpopulation der Studie werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; TPC: Treatment of Physician´s Choice</p>							

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Für die relevante Teilpopulation der EMBRACE-Studie lagen lediglich Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben vor. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Für den Komplex Nebenwirkungen sind keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Studie vorhanden. Zum Komplex Nebenwirkungen werden daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ergänzend dargestellt, um einen Eindruck zum möglichen Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten.

Gesamtüberleben

Für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben lagen Daten für die Patientinnen aus der Eribulin- bzw. Vergleichsgruppe vor, die bei der Zuordnung zur Vergleichsgruppe Capecitabin, Vinorelbin oder die vorangegangene Taxan- oder Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten hätten. Die Ergebnisse für die Patientinnen, die nach Wahl des Arztes 5-Fluorouracil erhalten hätten bzw. haben, wurden in der Studie nicht separat ausgewertet, sondern zusammen mit „anderen Behandlungsmöglichkeiten“ analysiert. Den Angaben zur Studie ist jedoch zu entnehmen, dass lediglich 1 Patientin der Vergleichsgruppe 5-Fluorouracil erhalten hat, woraus sich kein relevanter Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie ergibt. Im Folgenden werden daher die Ergebnisse für die Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen Capecitabin, Vinorelbin, Taxane und Anthrazykline betrachtet.

Die Studie sah a priori eine Auswertung nach 411 Todesfällen (ca. 54 %) vor (1. Auswertzeitpunkt). Seitens der Zulassungsbehörde wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Update-Analyse nach 75 % Todesfällen gefordert, um einen längeren Zeitraum zu betrachten. Diese 2. Analyse wurde nach 589 Todesfällen (77 %) durchgeführt (2. Auswertzeitpunkt). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden beide Auswertzeitpunkte herangezogen.

Tabelle 8 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (1. und 2. Auswertzeitpunkt) für den Vergleich von Eribulin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (relevante Teilpopulation) dar.

Tabelle 8: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC – Ergebnisse getrennt nach eingesetztem Wirkstoff / eingesetzter Wirkstoffgruppe

	Eribulin		TPC		Eribulin vs. TPC	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (1. Auswertzeitpunkt)						
Capecitabin	77		45			
Gestorben		35 (45,5)		24 (53,3)		
Zensiert		42 (54,5)		21 (46,7)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		446,0 [356,0; n. d.]		346,0 [303,0; n. d.]	0,68 [0,38; 1,23]	0,201
Vinorelbin	121		65			
Gestorben		62 (51,2)		40 (61,5)		
Zensiert		59 (48,8)		25 (38,5)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		421,0 [288,0; 537,0]		255,0 [191,0; 380,0]	0,63 [0,42; 0,96]	0,030
Taxane	70		41			
Gestorben		42 (60,0)		19 (46,3)		
Zensiert		28 (40,0)		22 (53,7)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		365,0 [261,0; 480,0]		493,0 [272,0; n. d.]	1,48 [0,83; 2,65]	0,184
Anthrazykline	73		24			
Gestorben		42 (57,5)		14 (58,3)		
Zensiert		31 (42,5)		10 (41,7)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		373,0 [343,0; 458,0]		319,0 [256,0; n. d.]	0,98 [0,51; 1,88]	0,955

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC – Ergebnisse getrennt nach eingesetztem Wirkstoff / eingesetzter Wirkstoffgruppe (Fortsetzung)

	Eribulin		TPC		Eribulin vs. TPC	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Gesamtüberleben (2. Auswertzeitpunkt)						
Capecitabin	77		45			
Gestorben		47 (61,0)		35 (77,8)		
Nicht gestorben ^d		27 (35,1)		9 (20,0)		
Unbekannt ^e		3 (3,9)		1 (2,2)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		482,0 [365,0; 656,0]		340,0 [303,0; 535,0]	0,56 [0,34; 0,92]	0,022
Vinorelbin	121		65			
Gestorben		98 (81,0)		50 (76,9)		
Nicht gestorben ^d		22 (18,2)		12 (18,5)		
Unbekannt ^e		1 (0,8)		3 (4,6)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		384,0 [301,0; 489,0]		255,0 [191,0; 385,0]	0,83 [0,58; 1,19]	0,304
Taxane	70		41			
Gestorben		56 (80,0)		31 (75,6)		
Nicht gestorben ^d		13 (18,6)		10 (24,4)		
Unbekannt ^e		1 (1,4)		0 (0)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		380,0 [264,0; 480,0]		396,0 [266,0; 527,0]	1,19 [0,75; 1,90]	0,463
Anthrazykline	73		24			
Gestorben		55 (75,3)		20 (83,3)		
Nicht gestorben ^d		17 (23,3)		4 (16,7)		
Unbekannt ^e		1 (1,4)		0 (0)		
		KM [95 %-KI]		KM [95 %-KI]		
Median Überleben [Tage]		410,0 [344,0; 484,0]		333,5 [256,0; 689,0]	0,96 [0,56; 1,67]	0,892
<p>a: Anzahl der Patientinnen der relevanten Teilpopulation. In der Eribulingruppe ist die geplante Behandlung dargestellt, die die Patientinnen bekommen hätten, wenn sie der TPC-Gruppe zugeteilt worden wären. b: Hazard Ratio aus Cox-Modell, adjustiert für HER2/neu-Status, Vorbehandlung mit Capecitabin und geografische Region. c: p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests. d: Bis zum 2. Auswertzeitpunkt. e: Patientinnen, die lost to follow-up waren oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; N: Anzahl der relevanten Teilpopulation; n: Anzahl der Patientinnen der relevanten Teilpopulation mit Ereignis; n. d.: nicht darstellbar wegen zu geringer Anzahl der Ereignisse; TPC: Treatment of Physician's Choice</p>						

Die für die Studie vorliegenden Daten aus Tabelle 8 wurden notwendigerweise durch eigene Berechnungen des Instituts ergänzt. Sämtliche dieser Berechnungen wurden sowohl für den 1. als auch den 2. Auswertzeitpunkt durchgeführt. Dabei wurden zunächst die Ergebnisse der Patientinnen, die die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hätten bzw. haben (Capecitabin, Vinorelbin, Taxane, Anthrazykline), zusammengefasst dargestellt. Abbildungen zu diesen Analysen stehen in Anhang A zur Verfügung. Zu beiden Auswertzeitpunkten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Eribulin- und der Vergleichsgruppe. Allerdings wiesen beide Analysen eine große Heterogenität auf. Eine zusammenfassende Aussage zu allen Wirkstoffen erschien daher nicht sinnvoll. Bei Betrachtung der Analysen fällt auf, dass die Ursache der Heterogenität mit der Möglichkeit, erneut eine Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen zu erhalten, erklärt werden kann. Ausgehend von dieser Beurteilung wurden die Patientinnen der relevanten Teilpopulation der EMBRACE-Studie in die folgenden 2 Untergruppen eingeteilt: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, und Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen. Für diese Untergruppen erfolgten separate Auswertungen. Die Ergebnisse dieser Analysen waren jeweils homogen (Abbildungen siehe Anhang A).

Für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, ergaben die Auswertungen weder zum 1. noch zum 2. Auswertzeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Eribulingruppe und der Vergleichsgruppe. Für diese Untergruppe ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Das Ergebnis für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, war zum 1. Auswertzeitpunkt statistisch signifikant zugunsten von Capecitabin / Vinorelbin (Hazard Ratio 0,65; 95 %-KI [0,46; 0,91]; $p = 0,013$). Zum 2. Auswertzeitpunkt war das Ergebnis hingegen nicht mehr statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,71; 95 %-KI [0,49; 1,02]; $p = 0,067$). Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit einem Taxan oder Anthrazyklin behandelt werden können.

Zusammenfassend gibt es für die Untergruppe der Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen (Vergleich von Eribulin mit Taxanen / Anthrazyklinen), für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können (Vergleich von Eribulin mit Capecitabin / Vinorelbin), gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin. Diese Einschätzung weicht maßgeblich von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin für die gesamte Zielpopulation sieht.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Zum Komplex Nebenwirkungen lagen keine relevanten Ergebnisse für die interessierende Teilpopulation der Studie (Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) und somit auch nicht für mögliche relevante Untergruppen der Patientinnen vor. Eine Ausnahme bilden die peripheren Neuropathien, für die solche Daten vorhanden waren und die der pU in seiner Bewertung allein für den Vergleich mit Taxanen dargestellt hat (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Ergebnisse zu den peripheren Neuropathien allein sind für eine Betrachtung des Schadens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch unzureichend.

Im Studienbericht der EMBRACE-Studie wurden weiterhin die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen der gesamten Eribulingruppe den jeweiligen Ergebnissen der einzelnen Wirkstoffgruppen der Vergleichsgruppe (Capecitabin, Vinorelbin, Taxane, Anthrazykline) gegenübergestellt. Auch anhand dieser Auswertungen können keine validen Aussagen zum Schaden von Eribulin getroffen werden. Die Begründung dafür ist, dass sich innerhalb der Eribulingruppe Patientinnen mit unterschiedlichen Charakteristika hinsichtlich des Krankheitszustands oder des Risikos befinden. Dies spiegelt sich auch darin wider, dass für die Patientinnen vor der Randomisierung nach Einschätzung eines Arztes unterschiedliche Therapien bei der Zuteilung zur Vergleichsgruppe festgelegt wurden. Ein Vergleich zwischen der Eribulingruppe, die alle Risikogruppen vereint, und den einzelnen Wirkstoffgruppen der Vergleichsgruppe ist daher nicht adäquat.

Im Folgenden werden daher ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie dargestellt, um einen Eindruck zum möglichen Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erhalten. Tabelle 9 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 9: Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Gesamtpopulation) – RCT für den direkten Vergleich Eribulin vs. TPC

Nebenwirkungen ^a	Eribulin		TPC		Eribulin vs. TPC	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	RR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
UEs	503	497 (98,8)	247	230 (93,1)	1,06 [1,02; 1,10]	< 0,001
Schwere UEs ^d						
CTCAE-Grad 3	503	308 (61,2)	247	114 (46,2)	1,33 [1,14; 1,54]	< 0,001
CTCAE-Grad 4	503	148 (29,4)	247	33 (13,4)	2,20 [1,56; 3,11]	< 0,001
SUEs	503	126 (25,0)	247	64 (25,9)	0,97 [0,75; 1,25]	0,818
Abbruch wegen UEs	503	67 (13,3)	247	38 (15,4)	0,87 [0,60; 1,25]	0,452

a: Die UEs wurden während der Behandlung mit der Studienmedikation und 30 Tage danach erhoben. Eine Erhebung über die vollständige Nachbeobachtungszeit der Studie erfolgte nicht.
b: Eigene Berechnung, asymptotisch.
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]).
d: UEs der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 und 4 (Grad 3 = schwer und Grad 4 = lebensbedrohend oder zu einer Behinderung führend).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RR: relatives Risiko; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPC: Treatment of Physician's Choice; UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4) zeigte sich jeweils ein Unterschied zuungunsten von Eribulin. Das Ergebnis war jeweils statistisch signifikant.

Der Anteil der Patientinnen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und mit unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten, unterschied sich zwischen der Eribulin- und der Vergleichsgruppe nicht maßgeblich. Das Ergebnis war jeweils nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen. Für konkrete Aussagen zur Effektstärke und dazu, ob ein größerer Schaden für alle Patientengruppen vorliegt oder ob, wie beim Gesamtüberleben, differenzierte Aussagen für verschiedene Patientengruppen getroffen werden müssen, fehlen entsprechende Auswertungen im Dossier des pU.

Weitere Informationen zu den Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Subgruppen

Für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie bzw. für die relevanten Untergruppen dieser Teilpopulation liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Für die Gesamtpopulation der Studie präsentiert der pU die Ergebnisse verschiedener prädefinierter Subgruppen zum Endpunkt Gesamtüberleben (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2). Interaktionstests finden sich nicht. Auffällige numerische Unterschiede hinsichtlich des Behandlungseffekts zeigten sich für folgende Merkmale (Angabe beschränkt auf den 2. Auswertzeitpunkt und auf Merkmale, bei denen die Subgruppen jeweils mindestens 10 % der Gesamtpopulation enthielten):

- Alter
- Ort der Metastasierung

Es wäre sinnvoll, entsprechende Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der Studie bzw. für die relevanten Untergruppen dieser Teilpopulation durchzuführen, sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die einzelnen Endpunkte des Komplexes Nebenwirkungen.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Indikation auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens der in Abschnitt 2.4 präsentierten Datenlage auf Endpunktniveau ist Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Vergleich Eribulin vs. TPC

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Eribulin vs. TPC (relevante Teilpopulation) / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesamtüberleben	<p>Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</p> <p>Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Auswertzeitpunkt: HR 0,65 [0,46; 0,91]; p = 0,013 ▪ 2. Auswertzeitpunkt: HR 0,71 [0,49; 1,02]; p = 0,067 <p>Zusammenfassende Aussage aus beiden Auswertzeitpunkten: Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</p> <p>Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen</p> <p>Eribulin vs. Taxane / Anthrazyklone</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Auswertzeitpunkt: HR 1,23 [0,80; 1,90]; p = 0,344 ▪ 2. Auswertzeitpunkt: HR 1,09 [0,76; 1,55]; p = 0,637 	<p>Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin</p> <p>Zusammenfassende Aussage aus beiden Auswertzeitpunkten: Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich^c</p> <p>Eribulin vs. Taxane / Anthrazyklone</p> <p>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene – Vergleich Eribulin vs. TPC (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Eribulin vs. TPC (relevante Teilpopulation) / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate UEs ▪ Schwere UEs CTCAE-Grad 3 CTCAE-Grad 4 ▪ Schwerwiegende UEs ▪ Abbruch wegen UEs 	Ergebnisse für Gesamtpopulation: RR ^d 1,06 [1,02; 1,10]; p < 0,001 ^e RR ^d 1,33 [1,14; 1,54]; p < 0,001 ^e RR ^d 2,20 [1,56; 3,11]; p < 0,001 ^e RR ^d 0,97 [0,75; 1,25]; p = 0,818 ^e RR ^d 0,87 [0,60; 1,25]; p = 0,452 ^e	keine Daten zur relevanten Teilpopulation vorhanden
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI ₀). c: Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, da zum 2. Auswertzeitpunkt das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens kann in Anbetracht des Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bei 0,91) jedoch höchstens beträchtlich sein. d: Eigene Berechnung, asymptotisch. e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4]) .		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen die positiven Effekte von Eribulin den negativen Effekten gegenübergestellt werden. Dabei sind 2 Untergruppen der Patientinnen separat zu betrachten.

- **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:** Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.
- **Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen:** Für diese Patientengruppe zeigen sich keine positiven Effekte von Eribulin. Ein größerer Schaden von Eribulin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe zum Komplex

Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Damit kann auch ein geringerer Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

EMBRACE-Studie

Eisai. The 'EMBRACE' trial: Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389: a phase 3 open label, randomized parallel two-arm multi-center study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens, including an anthracycline and a taxane; study no E7389-G000-305; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Eisai. The "EMBRACE" trial: a phase III open label, randomized parallel two-arm multi centre study of E7389 versus "Treatment of Physician's Choice" in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens, including an anthracycline and a taxane; study no E7389-G000-305; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2010.

Eisai. The "EMBRACE" trial: Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389; a phase III open label, randomized parallel two-arm multi centre study of E7389 versus "Treatment of Physician's Choice" in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens, including an anthracycline and a taxane; study no E7389-G000-305; overall survival update [unveröffentlicht]. 2010.

Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914-923.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der folgenden Therapien:

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, oder,
- falls geeignet, erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Eribulin. Der pU schließt sich damit der Festlegung hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom pU wird seitens des Instituts gefolgt. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Zweckmäßige Vergleichstherapie und Studienpopulation

Der pU gibt in Modul 3 des Dossiers explizit an, dass er der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt. Bei der Formulierung der Fragestellung und der Einschlusskriterien weicht der pU allerdings wesentlich von dieser Festlegung ab und bestimmt als Einschlusskriterien die folgenden Vergleichstherapien: a) alle für die betreffende Patientengruppe infrage kommenden Monochemotherapien, die in Deutschland zugelassen sind und die für die definierte Patientengruppe indiziert sind, und b) Placebo. Der pU nennt keine Begründung für diese Abweichung.

Die Abweichung des pU ist nicht nachvollziehbar. Das unter a) genannte Einschlusskriterium geht zum einen über die Festlegung des G-BA hinaus, da keine Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe vorgenommen wird. Dies ist für die Nutzenbewertung von erheblicher Bedeutung, da in der vom pU eingeschlossenen Studie auch Wirkstoffe eingesetzt wurden, die nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Eine Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.2.4.1 zu entnehmen. Zum anderen werden zweckmäßige Behandlungen ausgeschlossen, da grundsätzlich eine Monochemotherapie gefordert wird, obwohl eine solche Beschränkung vom G-BA für die erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie nicht vorgenommen wurde. Der pU schließt damit potenziell Studien aus, bei denen eine zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt wird.

Auch die unter b) genannte Vergleichsoption (Placebo) entspricht nicht der vom G-BA festgelegten und vom pU herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Möglicherweise ist das Ziel des pU, mit placebokontrollierten Studien Informationen zum medizinischen Nutzen bereitzustellen; dies wird jedoch nicht explizit so dargestellt. Letztendlich hat dies aber keine Konsequenz für die Nutzenbewertung, da der pU keine placebokontrollierten Studien identifiziert hat.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass der pU in Bezug auf die Studienpopulation von den Vorgaben der Zulassung (gemäß Fachinformation, Stand März 2011 [3]) abweicht bzw. die Vorgaben einschränkt. So legt der pU als Einschlusskriterium eine Studienpopulation von Frauen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs fest, bei denen mindestens zwei vorausgegangene Chemotherapien im Verlauf der Erkrankung eine Progression nicht verhindern konnten. Bei diesem Einschlusskriterium bleibt unberücksichtigt, dass die Vortherapien gemäß den Angaben in der Fachinformation von Eribulin ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben müssen, sofern diese Behandlungen nicht ungeeignet für den Patienten sind. Zum anderen schränkt der pU darüber hinaus die Studienpopulation auf Frauen ein, obwohl die Zulassung hinsichtlich des Geschlechts nicht eingeschränkt ist.

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich, dass der Studienpool des pU hinsichtlich der folgenden Aspekte geprüft werden muss:

- ob Aussagen zum Vergleich von Eribulin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA – der sich der pU angeschlossen hat – entnommen werden können
- ob der Studienpool bezüglich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist
- ob die Studienpopulation die gemäß der Zulassung erforderliche Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen erhalten hat

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie folgt. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU führt hier eine Liste von Patientencharakteristika auf, welche für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation ausreicht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU benennt als patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Indikation insbesondere das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Da im Dossier nur 1 Studie pro Substanzvergleich identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen: Mit Verweis auf das Protokoll der in das Dossier eingeschlossenen EMBRACE-Studie schildert der pU die Methodik der Sensitivitätsanalysen, die in dieser Studie eingesetzt wurde. Die Ausführungen beziehen sich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Angaben zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – den einzigen weiteren patientenrelevanten Endpunkt der eingeschlossenen Studie – liegen nicht vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analysen den Ergebnissen der Per-Protocol-Analysen gegenübergestellt. Des Weiteren wurden die Ergebnisse der bzgl. Herkunft, HER2-Status und vorangegangener Behandlung mit Capecitabin adjustierten Cox-Regression den Ergebnissen eines erweiterten Cox-Modells gegenübergestellt. Dabei wurde zusätzlich für die Anzahl der vorangegangenen Therapieschemata und für den Östrogen-Rezeptor-Status adjustiert. Die Ergebnisse dieser Analysen werden im Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.1 berichtet. Insgesamt beziehen sich die in

der Bewertung des pU präsentierten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen allerdings auf die gesamte Studienpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie. Es liegen keine separaten Analysen für die relevante Fragestellung (Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) vor.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Der pU führt eine Auswahl der in der eingeschlossenen EMBRACE-Studie durchgeführten Subgruppenanalysen an. Diese umfasst sowohl a priori festgelegte Subgruppenanalysen (demografische Charakteristika, Rezeptorexpression, Krankheitsschwere und vorangegangene Chemotherapie) als auch post hoc auf Anforderung der Zulassungsbehörde festgelegte Subgruppenanalysen (Capecitabin vorbehandelt vs. Capecitabin-naiv, Taxan refraktär vs. nicht Taxan refraktär). Angaben dazu, welche Methodik zur Feststellung einer Effektmodifikation eingesetzt wurde, fehlen. Die Subgruppenanalysen wurden nur für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 von Modul 4 dargestellt. Für den Endpunkt Nebenwirkungen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Insgesamt beziehen sich die in Abschnitt 4.3.1.3.2 des Dossiers präsentierten Ergebnisse der Subgruppenanalysen wiederum nur auf die gesamte Studienpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie. Es liegen keine separaten Analysen für die relevante Fragestellung (Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) vor.

Indirekte Vergleiche: Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Konsequenz für die Nutzenbewertung: Für die relevante Fragestellung des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können keine Aussagen zu Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen im Rahmen dieser Nutzenbewertung erfolgen, da sich die vom pU präsentierten Analysen auf die Gesamtpopulation der EMBRACE-Studie beziehen.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste eine relevante abgeschlossene Studie (EMBRACE) sowie 2 potenziell relevante noch laufende Studien. Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Eribulin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Eribulin durchgeführt, mit der 1 Publikation zur in der Studienliste des pU bereits aufgeführten und vom pU eingeschlossenen Studie identifiziert wurde. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde deshalb verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCTs] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Überprüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

- Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen der Suche für das ICTRP Search Portal ergab erhebliche Abweichungen, außerdem war die Dokumentation der Suche fehlerhaft. Die in Modul 4 des Dossiers dargestellte Suchsyntax „breast cancer AND (Eribulin OR Halaven OR Halichondrin OR E7389)“ lässt darauf schließen, dass die Suche auf der Oberfläche der „Basic Search“ durchgeführt wurde. Erst ein Screenshot der Suche, der in Modul 5 präsentiert wird, lässt erkennen, dass nach „Breast Cancer“ im Titelfeld und „Eribulin OR Halaven OR Halichondrin OR E7389“ im Feld „Intervention“ gesucht wurde. Die Dokumentation in Modul 4 ist somit fehlerhaft. Die Überprüfung der vom pU in Modul 5 dokumentierten Suchstrategie ergab am 10.11.2011 19 Studien. Dies stellt eine erhebliche Abweichung von den vom pU in Anhang 4-B, Modul 4 genannten 4 Treffern dar.
- Die Suche des pU auf ClinicalStudyResults.org weist mehrere Fehler in der Durchführung und der Dokumentation auf. In Anhang 4-B ist dokumentiert, dass nach „Eribulin oder Halaven oder E7389 in der Arzneimittelsuchoberfläche“ gesucht wurde. Dabei bleibt unklar, welches Feld bzw. welche Felder mit „Arzneimittelsuchoberfläche“ gemeint sind, da diese Bezeichnung auf ClinicalStudyResults.org nicht verwendet wird. In der abgelegten Dokumentation in Modul 5 „M4A_ Informationsbeschaffung_Suchstrategien-Studienregister_Abschnitt4-B“ finden sich 2 Screenshots zur Suche auf ClinicalStudyResults.org. Die dort dargestellte Suche unterscheidet sich von Anhang 4-B. So wurde dort im Feld „Studied Indications or Disease“ nach „Cancer, Metastatic Breast“ und im Feld „Drug Name“ nach „Enbrel“ gesucht. Aufgrund der eingeschränkten Funktionalität der Oberfläche wäre eine Suche nach dem richtigen Handelsnamen – ohne Einschränkung auf die Indikation – sinnvoll gewesen, da unter „Disease“ mehrere Begrifflichkeiten zum Brustkrebs aufgeführt sind.
- In Modul 4 sind für die EMBRACE-Studie in Abschnitt 4-6 unter den dazugehörigen Datenquellen nicht die Einträge aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal aufgeführt.

Konsequenzen

Seitens des Instituts wurde zur Überprüfung des vom pU angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ClinicalStudyResults.org und dem ICTRP Search Portal durchgeführt, auch aufgrund der mangelbehafteten Suche des pU. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Eribulin identifiziert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der vom pU dargestellte Studienpool beinhaltet eine relevante einzuschließende Studie (EMBRACE). Diese bildet allerdings weder die Einschlusskriterien des pU noch die der vorliegenden Nutzenbewertung vollständig ab. Ein Teil der Patientinnen der Vergleichsgruppe (ca. 18 %) erhielt eine Gemcitabin-Monotherapie. Gemcitabin ist in Deutschland zur Behandlung des Brustkrebses jedoch nur in der Kombinationstherapie mit Paclitaxel zugelassen. Die Zulassung der eingesetzten Monotherapien in Deutschland ist eine Voraussetzung für den Studieneinschluss seitens des pU. Gemcitabin ist auch keine vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie. Neben Gemcitabin werden auch andere Wirkstoffe in der Vergleichsgruppe eingesetzt, die nicht Teil der vom G-BA festgelegten und vom pU übernommenen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Die Bedeutung dieses Aspekts für die Bewertung der Ergebnisse dieser Studie wird in Abschnitt 2.7.2.4.1 (Studiendesign und Studienpopulation) ausgeführt. Die vom pU in seinen Einschlusskriterien nicht explizit definierte Zulassungsvoraussetzung von Eribulin – nämlich die Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen – ist bei den Patientinnen der Studie gegeben.

Placebokontrollierte Studien wurden vom pU nicht identifiziert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Es muss geprüft werden, inwieweit der eingeschlossenen Studie Ergebnisse zum Vergleich von Eribulin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA – der sich der pU angeschlossen hat – für die Nutzenbewertung entnommen werden können.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Das Studiendesign der vom pU eingeschlossenen EMBRACE-Studie sieht vor, dass vor der Randomisierung individuell für jede Patientin von einem Arzt festgelegt wird, welche

Therapie sie erhält, wenn sie der Vergleichsgruppe (TPC-Gruppe, Treatment of Physician's Choice) zugeteilt würde. Kriterien für die Wahl des Arztes waren dabei die vorausgegangenen Behandlungen sowie das Ansprechen der Patientin auf diese Behandlungen, die Präferenzen und die Lebensqualität der Patientin, die Verträglichkeit der Medikamente und die Verfügbarkeit der Therapien am Studienzentrum. Laut den Angaben im Dossier durfte in der Studie als Vergleichstherapie jede Chemotherapie (als Monotherapie), eine hormonelle Therapie, eine biologische Therapie (sofern diese für die Krebsbehandlung zugelassen ist), eine palliative Therapie oder eine Radiotherapie verwendet werden. Diese Therapien decken zwar die vom G-BA festgelegte und vom pU herangezogene zweckmäßige Vergleichstherapie ab (Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin, Taxane, Anthrazykline), umfassen aber auch darüberhinausgehende Therapien.

In Tabelle 11 ist für die Eribulingruppe und die Vergleichsgruppe jeweils aufgeführt, welche Therapien die Patientinnen bei der Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhalten hätten bzw. erhalten haben. Die fett gedruckten Therapien spiegeln dabei die vom G-BA und pU festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wider.

Tabelle 11: Vor der Randomisierung vom Arzt gewählte Therapien, die Patientinnen bei der Zuteilung zur TPC-Gruppe erhalten sollten

Eribulingruppe (N = 508) Therapie bei Zuteilung zur TPC-Gruppe; n (%)	TPC-Gruppe (N = 254) Therapie; n (%)
Vinorelbin; 121 (24)	Vinorelbin; 65 (26)
Capecitabin; 77 (15)	Capecitabin; 45 (18)
Taxane; 70 (14)	Taxane; 41 (16)
Anthrazykline; 73 (14)	Anthrazykline; 24 (9)
Andere (darunter auch 5-Fluorouracil^a); 52 (10)	Andere (darunter auch 5-Fluorouracil^b); 25 (10)
Gemcitabin; 102 (20)	Gemcitabin; 46 (18)
Hormontherapie; 13 (3)	Hormontherapie; 8 (3)
a: Unklar, wie viele der 52 Patientinnen für 5-Fluorouracil vorgesehen waren.	
b: Gemäß den Angaben im Studienbericht erhielt 1 Patientin (0,4 %) der TPC-Gruppe 5-Fluorouracil.	
Fett gedruckt: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA und des pU.	
TPC: Treatment of Physician's Choice	

Aus den Angaben in Tabelle 11 geht hervor, dass lediglich ca. 69 % der Patientinnen in der Vergleichsgruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten haben. Die weiteren 31 % der Patientinnen erhielten andere Therapien, darunter zu einem großen Teil Gemcitabin (18 %). Dieser Wirkstoff ist in Deutschland für die Behandlung von Brustkrebs nur in der Kombinationstherapie und nicht, wie in der Studie eingesetzt, in der Monotherapie zugelassen. Obwohl fast ein Drittel der eingeschlossenen Patientinnen nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und des pU erhielt, zieht der pU in Modul 4 des Dokuments dennoch nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Diese Auswertung ist aus Sicht des Instituts für die Nutzenbewertung von Eribulin nicht adäquat. Die Effekte, die bei der

Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie beobachtet werden, sind nicht zwingend auf die zweckmäßige Vergleichstherapie zu beziehen. Vielmehr kann der beobachtete Effekt wesentlich von den weiteren eingesetzten Therapien abhängig sein. Die vom pU in Modul 4 dargestellten Ergebnisse für die Gesamtpopulation lassen somit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin gegenüber der vom G-BA festgelegten und vom pU selbst herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Eribulin zu machen, müssen die Ergebnisse der Patientinnen aus der Eribulingruppe, die bei Zuteilung zur TPC-Gruppe die zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hätten, mit den Ergebnissen der Patientinnen aus der TPC-Gruppe, die die zweckmäßige Vergleichstherapie tatsächlich erhalten haben, verglichen werden. Da für alle Patientinnen bereits vor der Randomisierung festgelegt wurde, welche Therapie sie bei der eventuellen Zuteilung zur Vergleichsgruppe erhalten würden, wären solche Auswertungen auch für sämtliche Endpunkte der Studie möglich. Im Studienbericht zur eingeschlossenen Studie werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse für diese relevante Teilpopulation der Studie präsentiert (siehe Abschnitt 2.4), nicht jedoch für die sonstigen relevanten Endpunkte.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation der Studie (Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) herangezogen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.2.2 für die Studienebene, in den Abschnitten 4.3.1.3.1 sowie in Anhang 4-G des Dossiers für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Komplex Nebenwirkungen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Bewertung kann gefolgt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben bewertet der pU das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig. Auch dieser Einschätzung kann gefolgt werden. Der kritische Punkt ist hier allerdings das offene Studiendesign im Zusammenhang mit der Weiterbehandlung nach Ende der Eribulin- bzw. Vergleichsbehandlung. Es fehlen konkrete Angaben dazu, inwieweit die Wahl der Weiterbehandlung nach präspezifizierten und objektiven Kriterien erfolgte. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wäre als hoch einzustufen, wenn Eribulin in einem bedeutenden Ausmaß im Vergleichsarm der Studie als Weiterbehandlung nach der Progression der Erkrankung eingesetzt wurde oder wenn Hinweise darauf vorlägen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen in anderen Aspekten der Weiterbehandlung erheblich unterscheiden. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass beide Studienarme als Weiterbehandlung eine Chemotherapie erhalten konnten, es gibt sich jedoch keinen Hinweis darauf, dass in der Vergleichsgruppe ein weiterführender Eribulineinsatz möglich

war. Insgesamt erfolgten die verschiedenen Weiterbehandlungen (Chemotherapie, hormonelle Therapie, andere Therapien, Radiotherapie) in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang (Tabelle 12). Es ist somit nicht von einem wesentlichen Einfluss der Weiterbehandlung auf die Mortalität auszugehen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als gering eingestuft.

Tabelle 12: Weiterbehandlung nach Beendigung der Studienmedikation in der EMBRACE-Studie

Mögliche Weiterbehandlungen ^a	Eribulin (N=503 ^b) n (%)	TPC (N=247 ^b) n (%)
Chemotherapie	274 (54,5)	123 (49,8)
Hormonelle Therapie	52 (10,3)	30 (12,1)
Andere Therapie	37 (7,4)	17 (6,9)
Radiotherapie	34 (6,8)	8 (3,2)

a: Die Daten stammen aus einem Update zu Sektion 14 des Studienberichts zur EMBRACE-Studie [6].
b: Für 106 Patientinnen (21,1 %) aus dem Eribulinarm und 69 Patientinnen (27,9 %) aus der Vergleichsgruppe (TPC) lagen keine Informationen vor.
n: Anzahl der Patientinnen mit jeweiliger Weiterbehandlung; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population; TPC = Treatment of Physician's Choice

Für den Endpunkt Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als hoch. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Die patientenrelevanten Parameter des Komplexes Nebenwirkungen sind aus Sicht des Instituts die (schweren oder schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse und die Anzahl der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Zur Erhebung dieser Komponenten werden zum größten Teil objektive Kriterien herangezogen, bspw. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses. Die vom pU abweichende Einschätzung des Instituts resultiert möglicherweise daraus, dass auf Operationalisierungen des Komplexes Nebenwirkungen verzichtet wurde, bei denen die Kausalität zwischen der Studienmedikation und dem Ereignis von einem Prüfarzt festgestellt werden musste (bspw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen).

Insgesamt kommt das Institut zu dem Schluss, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als niedrig einzustufen ist.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Der pU stellt in seiner Bewertung zu beiden Endpunkten (Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse) die Ergebnisse der gesamten Studie dar und nicht zur relevanten Teilpopulation der Patientinnen, die nach Wahl des Arztes die zweckmäßige Vergleichstherapie bekommen hätten. Einzig für den spezifischen Endpunkt peripherer Neuropathien betrachtet der pU auch die relevante Teilpopulation der Patientinnen, wobei der pU sich lediglich auf die Patientinnen bezieht, die Taxane erhalten hätten / haben. Die Einzelbetrachtung dieses Endpunkts ist für die Bewertung des Schadens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht ausreichend.

Aus Sicht des Instituts ist es nicht nachvollziehbar, weshalb der pU die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen sowohl zum Gesamtüberleben als auch zu den unerwünschten Ereignissen in Modul 4 nicht darstellt. Die vom pU in Modul 4 dargestellten Ergebnisse werden nicht weiter kommentiert.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation der Studie herangezogen. Die in Modul 4 vom pU dargestellten Ergebnisse zur gesamten Studienpopulation werden in der Nutzenbewertung nicht weiter kommentiert.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt 2 einarmige Studien mit Eribulin und ein Abstract einer Studie zur Untersuchung von Patientenpräferenzen dar. Der pU weist selbst darauf hin, dass diese Informationen lediglich ergänzend berichtet und nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von Eribulin herangezogen werden. Diese Darstellungen werden daher nicht weiter kommentiert.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.8 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [7].

Das Vorgehen des pU in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers ist zunächst mit diesen Methoden vereinbar. Der pU sieht aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene, der Evidenzstufe Ib und der Validität des Endpunkts Gesamtüberleben eine hohe Aussagekraft der EMBRACE-Studie. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden. Für den Endpunkt Nebenwirkungen beschreibt der pU das Verzerrungspotenzial zwar als hoch (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), sieht darin jedoch keine Minderung der Aussagekraft des Endpunkts. Diese Schlussfolgerung ist aus Sicht des Instituts widersprüchlich. Der abschließenden Einschätzung des pU zum Endpunkt Nebenwirkungen (hohe Aussagekraft) kann sich das Institut aufgrund des aus Sicht des Instituts niedrigen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts jedoch anschließen (siehe 2.7.2.4.2).

Der pU leitet aus der vorgelegten EMBRACE-Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin ab. Dieser Einschätzung folgt das Institut nicht. Für die Ableitung eines Zusatznutzens besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Für die vorliegende Bewertung liegt lediglich 1 Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die EMBRACE-Studie nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [7]). Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

In den weiteren Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise betrachtet der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation, weshalb diese Angaben des pU nicht weiter kommentiert werden.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt folgende Konsequenz:

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zur relevanten Teilpopulation der EMBRACE-Studie herangezogen. Auf der Basis dieser einzelnen Studie ist maximal die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU stellt in Modul 4 keine Ergebnisse zur relevanten Fragestellung der Nutzenbewertung dar (siehe 2.7.2.4.1). Die in Modul 4 vom pU getroffenen Aussagen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf die vom pU betrachteten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation.

Insgesamt ergibt sich die Konsequenz, dass die vom pU in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin herangezogen.

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

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Im Dossier wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

3 Kosten der Therapie

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom sowie die Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastatierten Mammakarzinom werden hinreichend beschrieben. Die Zielpopulation wird korrekt definiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Als therapeutischen Bedarf hat der pU insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens angeführt mit Augenmerk auf die Patientinnen, die mehrfach vorbehandelt worden sind.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulationen

Zur Anzahl an Patientinnen in der Indikation des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms unter der Bedingung, dass „nach mindestens zwei Chemotherapien (...) eine weitere Progression eingetreten ist“ und die Vortherapien Anthrazyklin und Taxan waren, liegen laut pU keine validen Daten aus Deutschland vor. Auch eine Anfrage beim Tumorregister München ergab laut pU keine für die Fragestellung angemessenen Daten. Daher behilft sich der pU mit einer Befragung [8]. Diese Daten haben aus Sicht des Instituts aber einige Mängel, die im Folgenden erläutert werden.

Der pU definiert die Zielpopulation zwar korrekt, operationalisiert sie bei der Berechnung aber falsch. Er übernimmt die Anzahl der Patientinnen im Stadium IIIB bis IV als Basis der Zielpopulation. Die Zielpopulation sollte aber die Stadien IIB bis IV umfassen.

Auf Basis der herangezogenen Publikation kann der pU nur ambulant betreute Patientinnen einschließen, während die stationär behandelten Patientinnen dabei nicht berücksichtigt werden. Die Auswirkung auf die vom pU ausgewiesene Größe der Zielpopulation wird nicht kritisch diskutiert, obwohl diese Vorgehensweise zu einer deutlichen Unterschätzung führt, da viele Patientinnen je nach gesundheitlichem Zustand stationär behandelt werden.

Weiterhin bezieht die Publikation von megapharm [8] lediglich 567 Ärzte in onkologischen Schwerpunktpraxen sowie 126 Ärzte in onkologisch-gynäkologischen Praxen ein. Nach Bundesärztekammer waren 2010 insgesamt 16 599 als Frauenärztinnen und -ärzte tätig, davon 10 903 ambulant [9]. Die von megapharm [8] einbezogene Zahl von Ärzten ergibt sich folgendermaßen: Für die befragten Ärzte wird auf die Berufsverbände BNHO und BNGO

verwiesen. Es ist nicht erkennbar, ob die Informationen aus einem (un)veröffentlichten Dokument oder von der Website stammen. Auf Basis einer eigenen Recherche am 18.11.2011 auf der Homepage des BNHO [10] und BNGO [11] wurde erkennbar, dass die Anzahl an Praxen und Ärzten lediglich die Mitglieder dieser Berufsverbände umfasst. Dabei nimmt der pU implizit an, dass die Daten repräsentativ sind. Dies ist kritisch zu sehen vor dem Hintergrund, dass nur Daten aus 5,7 % (28 von 494) der oben erwähnten Arztpraxen der beiden Berufsverbände herangezogen werden.

Außerdem gibt der pU an, dass in den onkologischen Schwerpunktpraxen „ca. 23.000 Brustkrebspatienten pro Quartal behandelt“ werden. In der Quelle von megapharm [8] findet sich zwar diese Aussage, in der angegebenen Quelle (Qualitätsbericht 2009, BNHO) [12] wird aber erläutert (S.16), dass 22 872 Mammakarzinom-Diagnosen aus 134 Praxen im 3. Quartal 2008 dokumentiert wurden. Daher beziehen sich diese 23 000 Brustkrebspatienten pro Quartal nicht auf alle Zentren in Deutschland, sondern nur auf diese 134 Praxen. Darüber hinaus nimmt der pU an, dass sich die Patientenzahl bei den Ärzten in onkologischen Schwerpunktpraxen und in onkologisch-gynäkologischen Praxen gleich verhält.

Eine Überschätzung liegt in Schritt 4 der vom pU vorgelegten Berechnung der Anzahl an Patientinnen (S. 30, Modul 3) vor, was der pU auch selbst erläutert. Es wird angenommen, dass eine Patientin nur 1-mal pro Jahr in der Praxis behandelt wird. Diese Überschätzung in Kauf nehmend, kommt der pU auf 112 424 Patienten.

Insgesamt stellt die Anzahl der 2037 Patientinnen nach Ansicht des Instituts eine deutliche Unterschätzung dar. Auf Basis der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein legt das Institut eine eigene Berechnung vor. Die Vollzähligkeit beträgt 95 % [13]. Außerdem wird eine Stadieneinteilung nach der UICC (Union internationale contre le cancer) angegeben.

Daraus kann eine Inzidenzrate für Deutschland hochgerechnet werden. Die Inzidenz des Brustkrebses betrug 2007 bundesweit 63 954 für Frauen und 508 für Männer. Dies macht insgesamt 64 462 Neuerkrankte. Die Krebspatientinnen, die sich in den Stadien III oder IV befanden, hatten einen Anteil von 20,5 % an allen mit Stadien dokumentierten Patientinnen. Obwohl das Anwendungsgebiet von Eribulin das Stadium IIB bis IV voraussetzt, wie das Institut oben verdeutlicht hat, werden für die weiteren Berechnungen mangels Auftrennung der dem Institut in der Kürze der Zeit zugänglichen Daten in die Stadien IIA und IIB nur die Stadien III und IV zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen. Das Stadium II als Ganzes einzubeziehen, würde zu einer unangemessenen Vergrößerung der Zielpopulation führen. Da Eribulin eine Drittlinientherapie ist, ist nicht davon auszugehen, dass viele Patientinnen und Patienten im Stadium II eine Drittlinientherapie erhalten können. Wenn man die 64 462 Neuerkrankten mit 20,5 % multipliziert, ergeben sich 13 214 Erkrankte. Dies wäre angesichts der Voraussetzung, die entsprechenden Vortherapien durchlaufen zu haben, eine Überschätzung. Andererseits ist es eine Unterschätzung, da damit nicht alle zu einem Zeitpunkt prävalenten Patientinnen der Stadien IIB bis IV einbezogen werden.

Zur weiteren Plausibilisierung dieser Daten geht das Institut den Weg, über die Letalität eine Obergrenze zu behandelnder Patientinnen zu berechnen. Es wird davon ausgegangen, dass die an Brustkrebs gestorbenen Personen sehr wahrscheinlich im Stadium IIB bis IV waren. 136 Patienten und 17 209 Patientinnen starben 2008 bundesweit an Brustkrebs. Auch hier ist noch nichts über die Vortherapien gesagt.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Für die 5- und 10-Jahres-Prävalenz 2011 bis 2015 der an einem Mammakarzinom erkrankten Frauen hat der pU jeweils eine Schätzung angegeben. Die betroffenen Männer werden nicht explizit ausgewiesen bzw. vernachlässigt, da – wie der pU nachvollziehbar argumentiert – der Männeranteil sehr klein ist. Die Prävalenz der Erkrankten und ihre Entwicklung werden nicht ermittelt. Eine Angabe zur Inzidenz 2011 und zu ihrer Entwicklung liegt im Dossier ebenfalls nicht vor.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Ein vom pU angegebener GKV-Anteil von 90,6 % ist nachvollziehbar. Wird die über das Krebsregister Schleswig-Holstein berechnete Anzahl mit einem GKV-Anteil von 90,6 %, wie der pU ihn angegeben hat, multipliziert, kommt man auf 11 973 Patientinnen und Patienten. Werden die über die Letalität berechneten Angaben mit demselben GKV-Anteil von 90,6 % multipliziert, ergeben sich 15 715 Patientinnen und Patienten.

Diese Werte stellen Obergrenzen der Zielpopulation in der GKV dar, weil damit noch nicht gesagt ist, ob diese Patientinnen bereits mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden. Berücksichtigt man den Anteil vortherapierter Patienten und Patientinnen, geht das Institut davon aus, dass etwa die Hälfte dieser Erkrankten in die Zielpopulation fällt, also je nach Ansatz jährlich etwa knapp 6000 oder ca. 7800 Erkrankte in der GKV-Population.

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Abschließend urteilt das Institut, dass die angegebene Anzahl von Patientinnen in den Subgruppen aufgrund von Berechnungen, die nicht ausreichend dokumentiert worden sind, nicht nachvollziehbar ist. Weiterhin hat das Institut nach Patientengruppen getrennte Meta-Analysen durchgeführt, sodass sich die Patientengruppen noch in die Patientinnen, für die Taxane und Anthrazykline noch als Therapie infrage kommen, und in die Patientinnen, für die diese beiden Wirkstoffgruppen nicht mehr in Betracht kommen, aufteilen.

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

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU nimmt vereinfacht an, dass alle Therapiealternativen über 3 Monate bzw. 90 Tage durchgeführt werden, obwohl ein therapiespezifischer Zeitraum vorliegt. Das Institut schließt sich dem Vorgehen des pU nicht an, sondern setzt für Eribulin einen Median von 3,9 Monaten und für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anlehnung an die vom pU für die Nutzenbewertung herangezogene Studie von Cortes et al. (2011) [14] 2,1 Monate an. Damit müssen alle Berechnungen zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie samt allen fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Kosten neu berechnet werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch sind unter den Annahmen, die der pU macht, korrekt. Das Institut teilt diese Annahmen nicht, daher werden Tabelle 3-8 und die Tabelle 3-9 im Dossier für Eribulin mit 3,9 Monaten (= 117 Tagen) und für alle anderen Therapien mit 2,1 Monaten (= 63 Tagen) neu berechnet (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Angaben zum Behandlungsmodus und zu den Behandlungstagen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr laut pU	Behandlungszyklen pro Patient pro Jahr laut Institut	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr laut pU	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr laut Institut
Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH)	4,3 Zyklen	5,6 Zyklen	9 Tage	12 Tage
Capecitabin (Xeloda®, Roche Pharma)	4,3 Zyklen	3 Zyklen	62 Tage (jeweils 2-mal täglich)	42 Tage (jeweils 2-mal täglich)
Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira)	4,3 Zyklen	3 Zyklen	5 Tage	3 Tage
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag)	3,2 Zyklen	3 Zyklen	4 Tage	3 Tage
Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm/Hikma GmbH)	Dosisintensivierte Therapie: 3,2 – 4,3 Zyklen	Dosisintensivierte Therapie: 2,3 – 3 Zyklen	Dosisintensivierte Therapie: 4 – 5 Tage	Dosisintensivierte Therapie: 3 Tage
Epirubicin (Epi Nc®, Neocorp)	Palliative Therapie: 12,6 Zyklen	Palliative Therapie: 9 Zyklen	Palliative Therapie: 13 Tage	Palliative Therapie: 9 Tage
Fluorouracil (Fluorouracil Gry®, TEVA GmbH)	4,3 Zyklen	3 Zyklen	13 Tage	3 Tage
Paclitaxel (Abraxane®, Celgene)	4,3 Zyklen	3 Zyklen	5 Tage	3 Tage
Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp)	4,3 Zyklen	3 Zyklen	5 Tage	3 Tage
Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Neocorp)	12,9 Zyklen	9 Zyklen	13 Tage	9 Tage

3.2.2 Verbrauch

Für die Berechnung der Körperoberfläche hat der pU die Körpergröße und das Gewicht von Frauen über 18 Jahren genommen. Das Institut folgt diesem Vorgehen, hielte es aber für präziser, zur Berechnung der Körperoberfläche Angaben auf Basis der Patientinnen der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre zu nehmen, da diese Altersgruppe am häufigsten betroffen ist. Der pU gibt an, die Körpergröße und das Gewicht seien über die Altersgruppen gewichtet. Es bleibt unklar, ob und wie sie nach dem Anteil der deutschen Bevölkerungsaltersgruppe oder bspw. nach den am Mammakarzinom erkrankten Altersgruppen gewichtet wurden.

3.2.3 Kosten

In der Darstellung der Kosten zeigen sich die beiden grundsätzlichen Probleme, dass der pU zum einen nicht die Angaben aus der Lauer-Taxe berücksichtigt hat und zum anderen nicht nachvollziehbar macht, wie er auf Grundlage der Vielzahl der von ihm angeführten einzelnen Packungen und Wirkstoffmengen nachher zum Preis pro Gabe pro mg kommt. Im Einzelnen ergeben sich folgende Mängel:

Bei den Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 3-11 zahlreiche Fehler aufgetreten. Dies kann daran liegen, dass der pU das ifap praxisCENTER anstelle der Lauer-Taxe abgefragt hat, die für die Kostenbestimmung maßgeblich ist. Dies führt dazu, dass die zweckmäßigen Vergleichstherapien zum großen Teil günstiger ausgewiesen werden. Eine Ausnahme stellt Doxorubicin dar. Es wird ein wesentlich günstigeres Doxorubicinpräparat gefunden als die, die im Dossier angegeben sind. Bspw. findet man in der Lauer-Taxe „DOXORUBICIN Actavis 10 mg Plv.z.H.e.I.Lsg.D.Fl.“ (P6452571) zu 32,17 Euro [15], während im Dossier 20 mg 669,54 Euro kosten.

Weiterhin versucht der pU auf Seite 53ff., Modul 3 in Tabelle 3-11, „das günstigste Präparat für alle verfügbaren Wirkstoffmengen jedes Arzneimittels aus der Gruppe der Vergleichstherapien“ zu erfassen. Im Endeffekt kann nicht nachvollzogen werden, welche Packung nach welchen Kriterien zur Berechnung der Kosten pro mg herangezogen wird. Aus Sicht des Instituts sollten zunächst die Kosten auf Grundlage von Darreichungsformen wie Tabletten berechnet werden und nicht auf der Basis von Angaben zu mg, die vom pU nicht nachvollziehbar von Packungsgrößen und Wirkstoffmengen heruntergebrochen worden sind. Auf dieser Basis kann dann eine durchschnittliche Packungszahl angegeben werden, die bei einem Median von 3,9 bzw. 2,1 Monaten Therapiedauer für das neue Arzneimittel bzw. die Vergleichstherapie anzusetzen ist.

Die Auflistung (S. 58, Modul 3) der Preise nach HAP (Herstellerabgabepreis) und AEP (Apothekeneinkaufspreis) ist nicht relevant und wird nicht berücksichtigt. Die Auflistung (S. 61, Modul 3) beinhaltet die Preise der Fertigarzneimittel und der parenteralen Zubereitung. Letztere sind an dieser Stelle irrelevant und werden nicht berücksichtigt. Erstere sind im Prinzip richtig angegeben, nämlich eine Multiplikation aus der Auflistung „Kosten pro mg“

(S. 59, Modul 3) und dem in Tabelle 3-10 ausgewiesenen Jahresdurchschnittsverbrauch (S. 49, Modul 3). Dieser Jahresdurchschnittsverbrauch steht aber unter dem Vorbehalt, dass die Behandlungsdauern laut Institut nicht nachvollziehbar sind. Des Weiteren stehen in der Auflistung (S. 61, Modul 3) die Preise für Fluorouracil (Fluorouracil Gry®), die nach dem Schema der Multiplikation nicht nachvollziehbar sind. Der pU gibt die Preise mit „50,08 € bis 60,09 €“ an, während das Ergebnis der Multiplikation 43,76 Euro bis 52,51 Euro ist oder, je nach Rundung, noch geringer.

Darüber hinaus unterstellt der pU, dass das Präparat Epirubicin Riboepi®, Ribosepharm/Hikma GmbH für die dosisintensivierte Therapie und das Präparat Epirubicin Epi Nc®, Neocorp für die palliative Therapie des Mammakarzinoms (Tabelle 3-10, S. 49, Modul 3) verwendet werden. Es ist unklar, wieso der pU dies annimmt. Außerdem wird in der Kostenberechnung pro mg (S. 59, Modul 3) „Fluorouracil (Fluorouracil Gry®) 0,01 € pro mg“ angegeben, wobei Fluorouracil (Fluorouracil Gry®) in Tabelle 3-11 (S. 55, Modul 3) nicht wiederzufinden ist.

Der pU betrachtet vereinfacht eventuell anfallenden Verwurf nicht. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Arzneimittel häufig nicht lange aufbewahrt werden können. Des Weiteren werden die Kosten für Primärverpackungen sowie Kosten für die in der Zubereitung enthaltenen Stoffe vernachlässigt, wie der pU ausgeführt hat. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unvollständig. Bspw. wird die regelmäßige Kontrolle der Leber-, Herz-, Knochenmark- und Nierenfunktion im Grunde nicht berücksichtigt. Weiterhin bleibt unklar, warum der pU Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) eine praxisklinische Betreuung über 4 Stunden (S. 79, Modul 3) zugeordnet hat. Nach den Fach- und Gebrauchsinformationen wird Paclitaxel (Abraxane®, Celgene) nur über 30 Minuten intravenös gegeben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Aufgrund der geschilderten Mängel sind die Jahrestherapiekosten nicht verwertbar. Daher hat das Institut eine eigene Berechnung für Eribulin und exemplarisch für Vinorelbin durchgeführt. Vinorelbin nimmt bei ambulant behandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs den größten ambulanten Versorgungsanteil innerhalb der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien ein (S. 86, Modul 3).

Eribulin wird im Median über 3,9 Monate bzw. 12 Tage (s. Tabelle 13, Abschnitt 1.2.1) gegeben. Pro Gabe werden 2,15 mg verabreicht, wie der pU angegeben hat (S. 50, Modul 3). Da jede 2-ml-Durchstechflasche 0,88 mg Eribulin enthält, werden $2,15 / 0,88 = 2,44$, sprich 3 Flaschen pro Gabe, benötigt. Das heißt, 36 Flaschen werden pro Person verabreicht. Da eine große Packung mit 6 Flaschen 2628,52 Euro nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen

Rabatte kostet, kostet Eribulin 2628,52 Euro/Packung * 6Packungen = 15 771,12 Euro pro Person.

Analog wird Vinorelbin über 2,1 Monate mit 43,76 bis 52,51 mg pro Gabe (S. 53, Modul 3) angesetzt. Nach dem Preisvergleich werden 2 Präparate herangezogen: VINORELBIN HEXAL 50mg/5ml Inf.-Lsg.Konz. mit 1381,16 Euro/Packung und VINORELBIN HEXAL 10mg/ml Inf.-Lsg.Konz mit 285,01 Euro/Packung [16].

Sollten 43,76 mg verabreicht werden, wird eine Flasche VINORELBIN HEXAL 50mg/5ml verbraucht. Dies entspricht 138,12 Euro pro Gabe. Pro Person kostet Vinorelbin 1243,08 Euro. Bei 52,51 mg pro Gabe werden eine Flasche VINORELBIN HEXAL 50mg/5ml und eine Flasche VINORELBIN HEXAL 10mg/ml kombiniert. Dies entspricht 138,12 €+ 28,50 €= 166,62 € In dem Fall kostet Vinorelbin pro Person 1499,58 Euro.

Im Folgenden wird auf zusätzlich notwendige Leistungen eingegangen.

Für die Behandlung mit Eribulin oder Vinorelbin sind die zusätzlich notwendigen Leistungen sowie ihre Pauschale über die Behandlungsdauer in Tabelle 14 aufgelistet [17]. Der aktuell geltende Orientierungspunktwert liegt bei 3,5048 Cent [18].

Tabelle 14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Gabe von Eribulin und Vinorelbin

EBM-Leistungen	EBM-Ziffer	Punktzahl	Eurowert	Häufigkeit	
				Eribulin	Vinorelbin
Frauenärztliche Grundpauschalen ab dem 60. Lebensjahr	08212	415	14,54 €	2x	1x
Zusatzpauschale Onkologie	08345	540	18,93 €	2x	1x
Grundpauschale Labormedizin	12220	40	1,40 €	2x	1x
praxisklinische Betreuung > 2 h	01510	1420	49,77 €	12x	9x
vollständiges Blutbild mit automatischer Differenzierung	32122	k. P.	1,10 €	12x	9x
alkalische Phosphatase	32068	k. P.	0,25 €	0x	1x
Bilirubin gesamt	32058	k. P.	0,25 €	1x	1x
GOT	32069	k. P.	0,25 €	1x	1x
GPT	32070	k. P.	0,25 €	1x	1x
k. P.: keine Punktzahl; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase					

Wenn man nach dieser Tabelle die Kosten der zusätzlich notwendigen Leistungen für Eribulin und Vinorelbin kalkuliert, ergeben sich 680,93 Euro bzw. 493,70 Euro.

Die Jahrestherapiekosten betragen für Eribulin $15\,771,12\text{ €} + 680,93\text{ €} = 16\,452,05\text{ €}$ und für Vinorelbin $1243,08\text{ €} + 493,70\text{ €} = 1736,78\text{ €}$ bzw. $1499,58\text{ €} + 493,70\text{ €} = 1993,28\text{ €}$

3.2.6 Versorgungsanteile

Zu den Versorgungsanteilen macht der pU aufgrund des Datenmangels keine Aussage. Dennoch fügt der pU eine Tabelle zum Versorgungsanteil der eingesetzten Therapie für Patientinnen mit Metastasen (Stadium IV) im Rahmen der ambulanten Versorgung ein (S. 86, Modul 3). Der pU hat keine Angaben zum stationären Bereich gemacht. Der pU beschreibt angemessen, dass es eine Vielzahl an verschiedenen Wirkstoffen mit einem Versorgungsanteil von zumeist unter 10 % gibt. Eine Angabe zum Versorgungsanteil von Eribulin ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den oben genannten Kritikpunkten zur Beschreibung der Anzahl der Zielpopulation und zur Beschreibung der Kosten der Therapie für die GKV ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist nicht nachvollziehbar. Das Institut geht von einer deutlichen Unterschätzung der Zielpopulation aus. Die wahre Anzahl zu therapierender Erkrankter kann bis zu 3- oder 4-mal so hoch liegen. Darüber hinaus sind auch die Angaben des pU zu den Kostenkomponenten nicht anwendbar. Insgesamt sind die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die GKV aufgrund dieser nicht nachvollziehbaren Angaben zur epidemiologischen Basis einerseits sowie zu den jeweiligen Kostenkomponenten andererseits nicht verwertbar.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Eribulin und vergleicht diesen in nachvollziehbarer Weise mit dem Wirkmechanismus anderer in Deutschland zugelassener Wirkstoffe. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass zur Identifizierung von relevanten Studien zu Eribulin keine bibliografische Recherche erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend und es lassen sich keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier feststellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Eine Eribulin-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens 2 Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Eribulin wie folgt bewertet:

Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens sind folgende 2 Patientengruppen separat zu betrachten.

- **Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:** Hinsichtlich der positiven Effekte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für den Endpunkt Gesamtüberleben. Das Ausmaß ist aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zu den beiden Auswertzeitpunkten nicht quantifizierbar. Bei Betrachtung des statistisch signifikanten Ergebnisses zum 1. Auswertzeitpunkt kann der Zusatznutzen jedoch höchstens beträchtlich sein. Hinsichtlich der negativen Effekte kann ein größerer Schaden von Eribulin nicht ausgeschlossen werden. Zum Komplex Nebenwirkungen wurden vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe vorgelegt. Da dies auch schwere unerwünschte Ereignisse betrifft, ist nicht ausgeschlossen, dass die negativen Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.
- **Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen:** Für diese Patientengruppe zeigen sich keine positiven Effekte von Eribulin. Ein größerer Schaden von Eribulin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da vom pU keine Daten für die interessierende Patientengruppe zum Komplex Nebenwirkungen vorgelegt wurden. Damit kann auch ein geringerer Nutzen von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen von Eribulin ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Die vom pU im Dossier angegebene Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist nicht nachvollziehbar. Auf der Grundlage von Daten zur Inzidenz des schleswig-holsteinischen Krebsregisters bzw. indirekt über Angaben zur Letalität geht das

Institut davon aus, dass deutschlandweit pro Jahr etwa 6000 bis 7800 Patientinnen für die Therapie mit Eribulin infrage kommen können, auch wenn genaue Daten zu den notwendigen Vortherapien nicht zugänglich sind. Der pU hat die GKV-Patienten in der Zielpopulation deutlich unterschätzt.

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Dossier

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV		Kommentar des Instituts
		Angaben vom pU	Angaben vom Institut	
Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH)	Zielpopulation gesamt	2037	ca. 6000 bis 7800	<p>Der pU gibt 2037 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs an, bei denen nach mindestens 2 Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>Die Zahl 2037 stellt eine starke Unterschätzung dar. Das Institut schlägt auf Basis der vorhandenen Daten eine Zahl zwischen ca. 6000 und 7800 Patientinnen vor.</p> <p>Eine Unterteilung der Zielpopulation in 2 Subgruppen hat der pU nicht vorgenommen und keine Angaben zu der jeweiligen Patientenzahl gemacht. Auf Grundlage der Daten im Dossier sind keine belastbaren Angaben zu den Anteilen der Subgruppen zu machen.</p>
	davon: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	k. A.	k. A.	
	Patientinnen, die für die erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen	k. A.	k. A.	

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Jahrestherapiekosten für Eribulin und die zweckmäßige Vergleichstherapie sind aus Sicht des Instituts fehlerhaft, vor allem aufgrund der Annahmen zur Dauer der Gabe. Daher hat das Institut eigene Berechnungen exemplarisch zu Eribulin und zum in der ambulanten Betreuung laut pU am weitesten verbreiteten zugelassenen Wirkstoff Vinorelbin durchgeführt (siehe Tabelle 16). Nach dieser Berechnung betragen die Jahrestherapiekosten für Eribulin 16 452,05 Euro und für Vinorelbin 1736,78 bis 1993,28 Euro.

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro laut pU	Kommentar des Instituts
Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens 2 Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	10 095,79 €	Bei den Gesamtkosten liegt eine Überschätzung der zweckmäßigen Vergleichstherapien vor, da allein eine angenommene Behandlungsdauer von 90 Tagen gegenüber einer realistischeren Behandlungsdauer von 63 Tagen eine Fehleinschätzung darstellt. Bei Eribulin weichen die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten von den vom Institut berechneten Kosten weit nach unten ab.
Capecitabin (Xeloda®, Roche Pharma)		2237,04 €	
Docetaxel (Docetaxel Hospira®, Hospira)		7786,68 €	
PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx®, Janssen Cilag)		11 819,70 €	
Epirubicin (Riboepi®, Ribosepharm / Hikma GmbH)		Dosisintensivierte Therapie: 3343,07 €– 4153,86 €	
Epirubicin (Epi Nc®, Neocorp)		Palliative Therapie: 2193,85 €– 2903,47 €	
Fluorouracil (Fluorouracil Gry®)		298,93 €– 308,94 €	
Paclitaxel (Abraxane®, Celgene)		8865,50 €	
Paclitaxel (Neotaxan®, Neocorp)		7400,81 €	
Vinorelbin (Vinorelbin NC®, Neocorp)		2182,04 €– 2486,38 €	
pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht.

„Nach den Angaben der Fachinformation von Halaven® soll die Behandlung in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m²

(entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Die Hinweise zur Verdünnung und die Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln im Abschnitt 6.6 der Fachinformation sind zu beachten.

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

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

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1 x 10⁹/l*
- Thrombozyten < 75 x 10⁹/l*
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades*

Empfehlungen für Dosisreduktionen

<i>Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN-Gabe</i>	<i>Empfohlene Dosis</i>
<i>Hämatologisch</i>	
<i>ANC < 0.5 x 10⁹/l für mehr als 7 Tage</i>	<i>0,97 mg/m²</i>
<i>ANC < 1 x 10⁹/l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation</i>	
<i>Thrombozyten < 25 x 10⁹/l Thrombozytopenie</i>	
<i>Thrombozyten < 50 x 10⁹/l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion</i>	
<i>Nicht-hämatologisch</i>	
<i>Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus</i>	
<i>Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art</i>	
<i>Trotz Dosisreduktion auf 0.97 mg/m²</i>	<i>0,62 mg/m²</i>
<i>Trotz Dosisreduktion auf 0.62 mg/m²</i>	<i>Ein Absetzen der Behandlung erwägen</i>

Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Weitere Empfehlungen bzw. Überwachungsmaßnahmen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten.

Eine Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie. Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patientenein Differential- Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden. Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Halaven® sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit HALAVEN® behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit HALAVEN besteht.

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung

sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzen-dossiers (Stand: 27.10.2011) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Eisai. Halaven 0,44mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 16.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
6. Eisai. Update zu Sektion 14 des Studienberichts "The 'EMBRACE' trial: Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389: a phase 3 open label, randomized parallel two-arm multi-center study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer, previously treated with at least two and a maximum of five prior chemotherapy regimens, including an anthracycline and a taxane; study no E7389-G000-305; clinical study report" [unveröffentlicht]. 2010.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
8. Megapharm. Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemaeß §35a SGB V für das Arzneimittel Halaven (Eribulin) [unveröffentlicht]. 2011.
9. Bundesärztekammer. Ärztinnen und Ärzte nach Bezeichnungen und ärztlichen Tätigkeitsbereichen am 31.12.2010 [online]. [Zugriff: 08.12.2011]. URL: <http://www.bundesaerztekammer.de/specialdownloads/Stat10Tab03.pdf>.
10. Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland. Website [online]. [Zugriff: 08.12.2011]. URL: <http://www.bnho.de>.

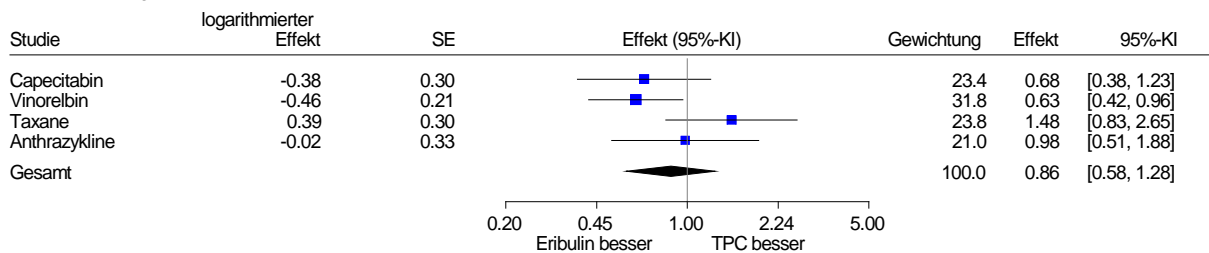
11. Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland. Website [online]. [Zugriff: 08.12.2011]. URL: <http://www.bngo.de>.
12. Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland. Qualitätsbericht der onkologischen Schwerpunktpraxen 2009 [online]. 09.2009 [Zugriff: 08.12.2011]. URL: https://www.winho.de/fileadmin/Downloads/Publikationen/WINHO_Layout_2009_Druckfreigabe.pdf.
13. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Institut für Krebs epidemiologie; 2008. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
14. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377(9769): 914-923.
15. Lauer Fischer. Doxorubicin [online]. In: Lauer-Taxe. [Zugriff: 15.12.2011]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/home>.
16. Lauer Fischer. Vinorelbin [online]. In: Lauer-Taxe. [Zugriff: 01.12.2011]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/home>.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [online]. [Zugriff: 13.12.2011]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Honorar [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 14.12.2011]. URL: <http://www.kbv.de/37883.html>.

Anhang A – Analysen des Instituts zum Endpunkt Gesamtüberleben

A: Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs Eribulin vs. Vergleichsgruppe, bestehend aus Capecitabin, Vinorelbin, Taxanen und Anthrazyklinen. Es wurden nur Patientengruppen berücksichtigt, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe Capecitabin, Vinorelbin, Taxane oder Anthrazykline erhalten hätten (Eribulingruppe) bzw. haben (Vergleichsgruppe).

1. Auswertzeitpunkt

Eribulin vs. TPC (zweckmäßige Vergleichstherapie)
Gesamtüberleben: 1. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



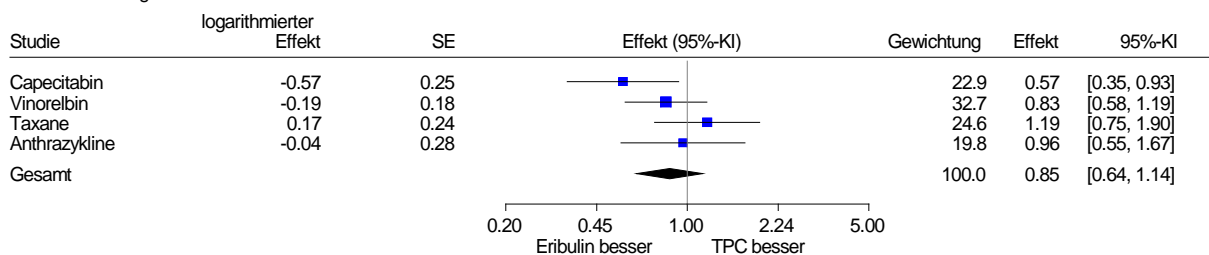
Heterogenität: $Q=6.09$, $df=3$, $p=0.107$, $I^2=50.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.73, $p=0.466$, $\tau=0.285$

Abbildung 1: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. TPC (1. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

2. Auswertzeitpunkt

Eribulin vs. TPC (zweckmäßige Vergleichstherapie)
Gesamtüberleben: 2. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=4.86$, $df=3$, $p=0.182$, $I^2=38.3\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.05, $p=0.292$, $\tau=0.185$

Abbildung 2: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. TPC (2. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

B: Zusammenfassung der Ergebnisse der Vergleiche Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin sowie Eribulin vs. Taxane / Anthrazykline. Es wurden nur Patientengruppen berücksichtigt, die bei Zuteilung zur Vergleichsgruppe Capecitabin, Vinorelbin, Taxane oder Anthrazykline erhalten hätten (Eribulingruppe) bzw. haben (Vergleichsgruppe). Die Ergebnisse sind separat für den 1. und 2. Auswertzeitpunkt dargestellt.

1. Auswertzeitpunkt

Eribulin vs. TPC (Capecitabin/Vinorelbin)
Gesamtüberleben: 1. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

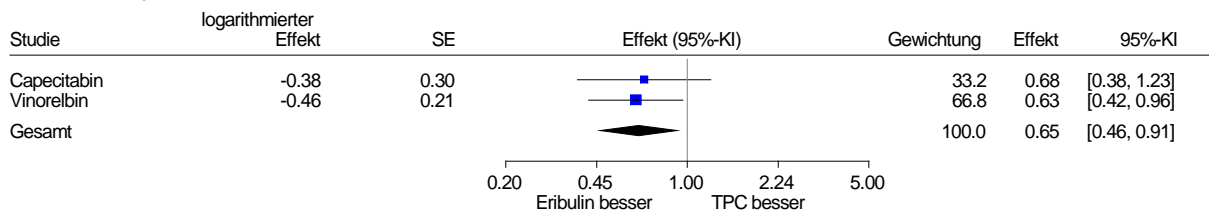


Abbildung 3: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin (1. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Eribulin vs. TPC (Taxane/Anthrazykline)
Gesamtüberleben: 1. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

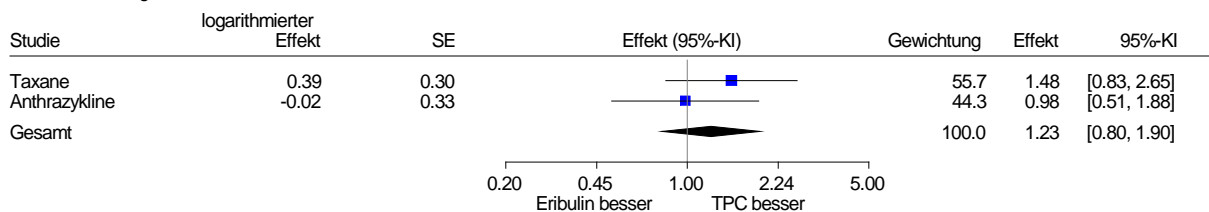


Abbildung 4: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Taxane / Anthrazykline (1. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

2. Auswertzeitpunkt

Eribulin vs. TPC (Capecitabin/Vinorelbin)
Gesamtüberleben: 2. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

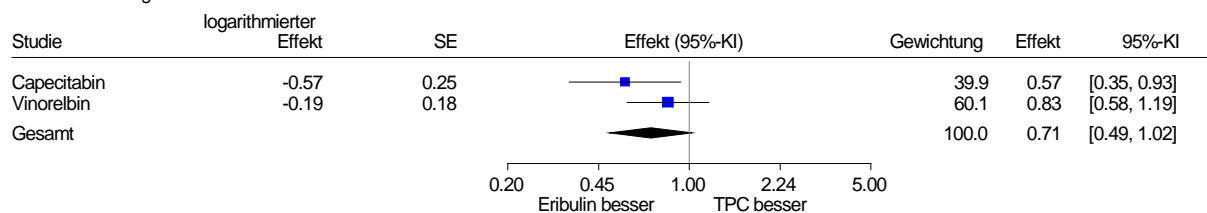


Abbildung 5: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Capecitabin / Vinorelbin (2. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Eribulin vs. TPC (Taxane/Anthrazykline)
Gesamtüberleben: 2. Auswertzeitpunkt
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

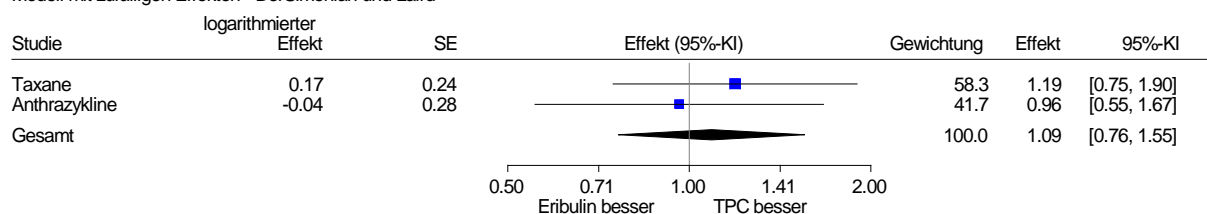


Abbildung 6: Zusammenfassende Analyse zum Gesamtüberleben: Eribulin vs. Taxane / Anthrazykline (2. Auswertzeitpunkt)

TPC: Treatment of Physician's Choice; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kreienberg, Rolf	nein	ja /nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Schulte, Hilde, Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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