

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven®)

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	18
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	23
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	40
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	31
Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.....	35
Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	36
Tabelle 1-12: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	38
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	44
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	46

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle
Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 47

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Empfehlungen für Dosisreduktion.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ANC	absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
engl.	Englisch
EKG	Elektrokardiogramm
EMBRACE	Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's choice
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G2/M Zell-Zyklus	Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2/ <i>neu</i>	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
inkl.	Inklusive
IPD	auf Basis patientenindividueller Daten (individual patient data)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
Ltd.	Limited
m ²	Quadratmeter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl (number)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
RECIST	Response Evaluierungskriterien in soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Serious Adverse Event(s))
TPC	Behandlung nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice)
UE	Unerwünschtes(s) Ereignis(se) mit oder nach Beginn der Studienbehandlung (Treatment-Emergent Adverse Event(s))
vs.	versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den [Modulen 2, 3](#) und [4](#). Von den [Modulen 3](#) und [4](#) liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in [Modul 2](#) zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (*Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3*) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Hilmar Mehlig
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	069-66 585 95
Fax:	069-66 585 25
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Ltd.
Anschrift:	European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield Hertfordshire AL10 9SN United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 2, Abschnitt 2.1](#) (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in [Tabelle 1-4](#) den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.1.1](#))

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eribulin
Handelsname:	HALAVEN[®]
ATC-Code:	L01XX41

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (engl. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.1.2](#))

HALAVEN[®] (Eribulin) ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik der antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Eribulin ist ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* isoliert wird.

Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Sein tubulin-basierter antimitotischer Mechanismus führt zu einer Blockade des Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus (G2/M Zell-Zyklus), einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zur Apoptose.

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses, der bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt wurde, stehen in Deutschland verschiedene Monochemotherapien zur Verfügung: Antimetabolite, Anthrazykline, Taxane und Vincaalkaloide.

Die Bindung von Eribulin an das Tubulin unterscheidet sich von denen anderer antimitotisch wirkender Substanzen. Taxane binden sich an der Innenseite der Mikrotubuli an das β -

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tubulin, während Vincaalkaloide eine Bindung an den Enden der Mikrotubuli mit hoher Affinität an das β -Tubulin eingehen. Im Gegensatz dazu bindet Eribulin am positiven Ende der Mikrotubuli, entweder an die Interdimer-Schnittstelle oder die β -Tubulin-Untereinheit allein mit einer hochaffinen Bindung.

Die Blockierung des Mikrotubuliwachstums und Ausbildung von nicht produktiven Tubulinaggregaten ohne gleichzeitiges Eingreifen in Depolymerisationsvorgänge (Verkürzung der Tubuli) stellt einen neuen Wirkmechanismus dar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 2, Abschnitt 2.2](#) (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-5](#) die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.2.1](#))

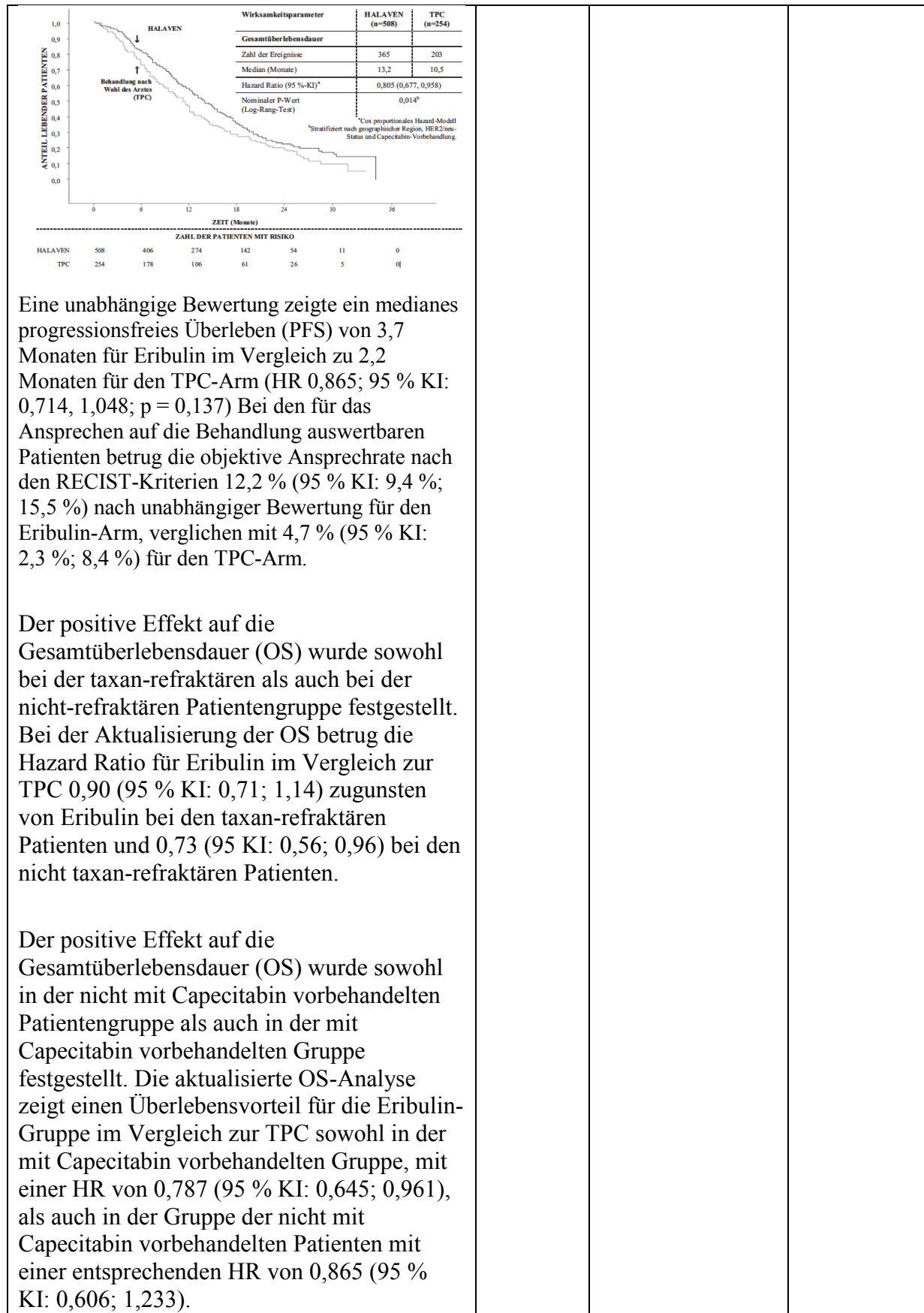
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>Verweis (5.1):</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01XX41</p> <p>HALAVEN (Eribulinmesylat) ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es handelt sich um ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm <i>Halichondria okadai</i> isoliert wird.</p> <p>Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit</u></p> <p>Die Wirksamkeit von HALAVEN bei</p>	nein	17.03.2011 (Stand der Information: Juni 2014)	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt. Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE (Studie 305) aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1 % positiv, bei 74,2 % negativ und bei 9,7 % unbekannt, während 18,9 % der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC - Treatment of Physician's Choice) randomisiert, die zu 97 % aus einer Chemotherapie (26 % Vinorelbin, 18 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 16 % Taxan, 9 % Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien) und zu 3 % aus Hormontherapien bestand.</p> <p>Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtüberlebensergebnis, das bei 55 % der Ereignisse in der Eribulin-Gruppe statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe war.</p> <p>Dieses Ergebnis wurde in einer aktualisierten Analyse der Gesamtüberlebensdauer nach Auftreten von 77 % der Ereignisse bestätigt.</p> <p>Studie 305 – Aktualisierte Analyse der Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)</p>			
--	--	--	--

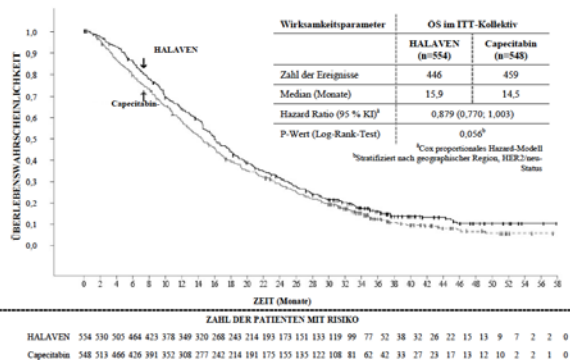
Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweite Phase-3-Studie, Studie 301, die in einem früheren Stadium der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs durchgeführt wurde, war eine offene, randomisierte Studie an Patientinnen (n=1102) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zur Untersuchung der Wirksamkeit einer HALAVEN-Monotherapie im Vergleich zu einer Capecitabin-Monotherapie in Bezug auf das OS und PFS als co-primärem Endpunkt. Die Patientinnen waren mit bis zu drei Chemotherapien vorbehandelt worden, darunter ein Anthracyclin und ein Taxan und maximal zwei wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei 20,0 % nicht mit einer Chemotherapie gegen metastasierten Brustkrebs vorbehandelt waren, 52,0 % mit 1 Chemotherapie und 27,2 % mit 2 Chemotherapien vorbehandelt waren. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 15,3 % positiv, bei 68,5 % negativ und bei 16,2 % unbekannt, während 25,8 % der Patientinnen ein dreifach negatives Ergebnis hatten.

Studie 301 - Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)



Die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte progressionsfreie Überlebensdauer war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar, wobei die mediane Dauer 4,1 Monate versus 4,2 Monate betrug (HR 1,08; [95 %-KI: 0,932; 1,250]). Auch die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte objektive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechrate war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar; mit 11,0 % (95 %-KI: 8,5; 13,9) in der Eribulin-Gruppe und 11,5 % (95 %-KI: 8,9; 14,5) in der Capecitabin-Gruppe.

Die Gesamtüberlebensdauer von HER2-negativen und HER2-positiven Patienten in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist im Folgenden dargestellt:

Wirksamkeitsparameter	Studie 305 aktualisierte Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Zahl der Ereignisse	285	151	66	37
Median in Monaten	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard Ratio (95 % KI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,106		0,015	

Wirksamkeitsparameter	Studie 301 Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabin (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabin (n = 83)
Zahl der Ereignisse	296	316	73	73
Median in Monaten	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,030		0,837	

Hinweis: Eine begleitende Anti-HER2-Therapie war in Studie 305 und Studie 301 nicht eingeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eribulin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Brustkrebs gewährt.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (engl. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification); G₂/M Zell-Zyklus: Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (engl. overall survival); PFS: progressionsfreies Überleben; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes (engl. Treatment of Physician's Choice).

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-6](#) die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.2.2](#))

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 3, Abschnitt 3.1](#) (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-7](#) die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.1.1](#))

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebskrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p>	<p>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin</p> <p>b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: patiententindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat zudem für Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2/<i>neu</i>)-positivem Brustkrebs im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) hinzugefügt:</p> <p>“Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.“</p> <p>Dem folgt Eisai.</p> <p>Der G-BA hat zudem ergänzt:</p> <p>„Sofern angezeigt:</p> <p>Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<ul style="list-style-type: none"> • Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.) oder • Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)“
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2/neu: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 3.1.2](#))

Am 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen V) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt. Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet von Eribulin „Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten“ lautet demnach:

- a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin
- b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen
Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2 positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.

Sofern angezeigt: Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.)

oder

- Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)

Seit dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 wurde am 4. April 2013 ein Änderungsantrag des bestehenden Anwendungsgebietes zentral bei der European Medicines Agency (EMA) eingereicht. Am 9. April 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-012) beim G-BA für den vorgeschlagenen Wortlaut des neuen Anwendungsgebietes von Eribulin statt. Hierin wurde bestätigt, dass keine neue Evidenz vorliegt, die eine Änderung der ZVT in dem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 erfordert. Die vorhandene Evidenz für die Wirksamkeit von Therapien des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Mammakarzinoms in der palliativen Situation nach vorangegangenen Therapien mit Anthrazyklinen und Taxanen ist weiterhin „quantitativ wie qualitativ stark limitiert“.

Der oben erwähnte vorgeschlagene Wortlaut des Anwendungsgebiets wurde im Laufe des Verfahrens zum Änderungsantrag bei der EMA abgeändert. Daher fand am 11. Juni 2014 ein weiteres Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-033) beim G-BA statt. In diesem wurde die ZVT wie im Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 ein weiteres Mal bestätigt. Diese ZVT wurde hinsichtlich einer gegebenenfalls noch angezeigten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2/*neu*)-gerichteten Therapie ergänzt. Der G-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BA geht davon aus, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/*neu*-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Der G-BA fügt jedoch hinzu dass, sofern angezeigt, für die Behandlung von Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs eine Anti-HER2/*neu*-Therapie ZVT ist. Nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin; nur für Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft: Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 4, Abschnitt 4.3](#) (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und [Abschnitt 4.4.2](#) (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: [Modul 4 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 4.3](#))

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden zwei randomisierte kontrollierte, multizentrische Studien herangezogen: Die Studie 305 und die Studie 301. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt, wie vom G-BA gefordert, differenziert für die folgenden zwei Subpopulationen: „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ und „Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen“. Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen werden im Folgenden zusammengefasst.

Subpopulation 1: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** wurde in den selektierten Studien 301 und 305 ein niedriges Verzerrungspotential festgestellt. Die beiden Studien 301 und 305 wurden in einer sogenannten IPD-Meta-Analyse (IPD = individual patient data) auf Basis patientenindividueller Daten mit Evidenzgrad 1a zusammengefasst, da für beide RCT mit Evidenzgrad 1b die Einzeldaten vorliegen. Für die Studie 301 wurden nur Daten von Patientinnen ab einschließlich der zweiten Therapielinie selektiert, da nur diese der in der Fachinformation im ab dem 27. Juni 2014 zugelassenen Anwendungsgebiet beschriebenen Population entsprechen. Zum Datenschnitt Mai 2009 der Studie 305 zeigt sich in der IPD-Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten für die Patienten, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Eribulin ($p=0,001$; Test auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell) mit einer längeren medianen Überlebensdauer von 2,4 Monaten und einer Hazard Ratio (HR) von 0,80 (95 % Konfidenzintervall (KI): 0,69; 0,91). Zum Datenschnitt März 2010 der Studie 305 zeigt sich in der IPD-Meta-Analyse ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Eribulin ($p=0,001$; Test auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell) mit einer längeren medianen Überlebensdauer von 2,5 Monaten und einer HR von 0,81 (95 % KI: 0,71; 0,92). Damit sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen über die beiden Datenschnitte der Studie 305 sehr konsistent.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der IPD-Meta-Analyse ein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin mit Ausmaß beträchtlich für die Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.

Für den Endpunkt **Morbidität**, der in der Studie 301 erhoben wurde, zeigt sich ein hohes Verzerrungspotential durch die Rücklaufquote der Fragebögen von unter 95 %. Für fast alle Zeitpunkte und Items lagen die Rücklaufquoten allerdings deutlich über 70 %, so dass eine Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der eingeschränkten Ergebnissicherheit möglich ist.

Für die Parameter „Übelkeit und Erbrechen“, „Durchfall“, „Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ und „Armsymptome“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eribulin und Capecitabin. Für den Parameter „Übelkeit und Erbrechen“ ergibt sich zu den Zeitpunkten 6 Wochen und 24 Monate ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin mit einer Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline von -3,51 (95 % KI: -5,8; -1,2) bzw. -9,96 (95 % KI: -19,0; -0,8). Hinsichtlich des Parameters „Durchfall“ zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Eribulin. Die Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline beträgt -5,87 (95 % KI: -8,7; -3,1) zum Zeitpunkt 6 Wochen und -5,67 (95 % KI: -9,9; -1,4) zum Zeitpunkt 6 Monate. Für den Parameter „Armsymptome“ ergibt sich zum Zeitpunkt 18 Monate ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin mit einer Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline von -8,28 (95 % KI: -17,0; -0,1). Ein statistisch signifikanter Nachteil für Eribulin zeigt sich hinsichtlich des Parameters „Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“. Die Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline beträgt 5,33 (95 % KI: 3,3; 7,4) zum Zeitpunkt 6 Wochen, 4,24 (95 % KI: 1,9; 6,5) zum Zeitpunkt 3 Monate und 4,69 (95 % KI: 1,8; 7,6) zum Zeitpunkt 6 Monate.

Für den Endpunkt Morbidität zeigt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eribulin.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität**, der in der Studie 301 erhoben wurde, zeigt sich ein hohes Verzerrungspotential durch die Rücklaufquote der Fragebögen von unter 95 %. Für fast alle Zeitpunkte und Items (außer "Sexueller Genuss" und "Belastung durch Haarausfall") lagen die Rücklaufquoten allerdings deutlich über 70 %, so dass eine Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der eingeschränkten Ergebnissicherheit möglich ist.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Eribulin und Capecitabin für die Parameter „Finanzielle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwierigkeiten“, „Sexuelle Funktion“ und „Zukunftsperspektive“. Hinsichtlich des Parameters „Finanzielle Schwierigkeiten“ ergibt sich zum Zeitpunkt 12 Monate ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin mit einer Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline von -11,8 (95 % KI: -20,0; -3,7). Für den Parameter „Sexuelle Funktion“ zeigt sich zum Zeitpunkt 6 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Eribulin mit einer Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline von -2,33 (95 % KI: -4,5; -0,1). Zum nachfolgenden Zeitpunkt 18 Monate dreht sich dieser Effekt jedoch zugunsten von Eribulin (Differenz = 10,44 (95 % KI: 2,8; 18,1)). Ein statistisch signifikanter Nachteil für Eribulin zeigt sich auch für den Parameter „Zukunftsperspektive“. Die Differenz der mittleren Änderungen zu Baseline beträgt 10,41 (95 % KI: 0,5; 20,3) zum Zeitpunkt 12 Monate.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin.

Zur Bewertung des Endpunkts **Verträglichkeit** wurden die Studien 301 und 305 (Datenschnitt Mai 2009) in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst und so als Basis für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens von Eribulin herangezogen. Aufgrund der unterschiedlich langen medianen Nachbeobachtungszeit unter Eribulin und unter der ZVT wird die Bewertung des Endpunkts Verträglichkeit anhand der Zeit bis zum ersten Ereignis mittels HR vorgenommen. Schließt man die Neutropenie als nicht patientenrelevanten Surrogatparameter, wie in Modul 4 ausführlich begründet, aus den Daten aus, so zeigt sich für die UE mit CTCAE Grad 3+4 ohne Neutropenie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und der Vergleichstherapie (IPD Meta-Analyse HR=1,13 (95 % KI: 0,95; 1,35)).

Darüber hinaus findet sich in der IPD Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und der Vergleichstherapie bezüglich der SUE, der UE, die zum Therapieabbruch führten und des UE febrile Neutropenie, da deren 95 % KI für die HR jeweils die eins enthalten.

Für die patientenrelevanten UE Neuropathie, Alopezie, Asthenie und Fatigue sowie Arthralgie und Myalgie zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für Eribulin mit HRs von 2,38 (95 % KI: 1,82; 3,12), 9,96 (95 % KI: 6,45; 15,37), 1,31 (95 % KI: 1,07; 1,61) bzw. 1,75 (95 % KI: 1,21; 2,54).

Für das patientenrelevante UE Hand-Fuß-Syndrom zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin (HR=0,01; 95 % KI: 0,01; 0,03).

Zusammenfassend findet sich auf der Schadenseite für die Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können in den UE mit CTCAE Grad 3+4 ohne Neutropenie, den SUE und den UE, die zum Abbruch führten kein Unterschied zwischen Eribulin und der ZVT. Dagegen zeigt sich ein größerer Schaden mit Ausmaß

beträchtlich für das UE Neuropathie und das UE Alopezie. Für die UE Arthralgie und Myalgie zeigt sich ein größerer Schaden mit Ausmaß gering. Die Untergrenze des 95 % KI für die UE Asthenie und Fatigue liegt nahe eins und sind als nicht schwere UE keinem größeren Schaden zuzuordnen. Ein geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich ist für Eribulin im Vergleich zur ZVT für das UE Hand-Fuß-Syndrom festzustellen.

Subpopulation 2: Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Zur Bewertung des Endpunkts **Gesamtüberleben** lag nur ein RCT (Studie 305) für die Patientinnen vor, die für eine erneute Anthrazyklin oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen. In der Primäranalyse zum Gesamtüberleben in der Studie 305 zeigt sich für die Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,286$; Test auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell) in der medianen Überlebensdauer für die Eribulin-Gruppe (Median: 12,4 Monate) gegenüber der Kontrollgruppe (Median: 13,3 Monate) mit einer HR von 1,26 (95 % KI: 0,82; 1,94). Auch in der Update-Analyse der Studie 305 mit Datenschnitt zum März 2010 finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,708$; Test auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell) zwischen der Eribulin-Gruppe (Median: 13,3 Monate) und der Kontrollgruppe (Median: 13,0 Monate) mit einer HR von 1,07 (0,75; 1,52).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich daher kein Zusatznutzen für Eribulin.

Die Bewertung des Endpunkts **Verträglichkeit** wird aufgrund der unterschiedlich langen medianen Nachbeobachtungszeit unter Eribulin und unter der ZVT anhand der Zeit bis zum ersten Ereignis mittels HR vorgenommen. Schließt man die Neutropenie als nicht patientenrelevanten Surrogatparameter, wie in Modul 4 ausführlich begründet, aus den Daten aus, so zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und der Kontrollgruppe bei den UE mit CTCAE Grad 3+4 ohne Neutropenie mit einer HR von 1,38 (95 % KI: 0,87; 2,19) für die Studie 305.

Darüber hinaus findet sich in der Studie 305 kein statistisch signifikanter Unterschied bei den SUE, dem UE febrile Neutropenie, dem UE Neuropathie sowie den UE Arthralgie und Myalgie.

Bei den patientenrelevanten UE Alopezie sowie Asthenie und Fatigue zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für Eribulin mit HRs von 2,94 (95 % KI: 1,64; 5,29) bzw. 1,69 (1,05; 2,72).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für UE, die zum Abbruch führten ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin (HR=0,36; 95 % KI: 0,16; 0,80). Auch bei dem patientenrelevanten UE Hand-Fuß-Syndrom zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin (HR=0,05; 95 % KI: 0,01; 0,22).

Zusammenfassend findet sich auf der Schadenseite ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für das UE Alopezie. Die Untergrenze des 95 % KI für die UE Asthenie und Fatigue liegt nahe eins und sind als nicht schwere UE keinem größeren Schaden zuzuordnen. Ein beträchtlich geringerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur ZVT ist für das UE Hand-Fuß-Syndrom festzustellen, zudem zeigt sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für die UE, die zum Therapieabbruch führten. Für den Endpunkt Verträglichkeit wird damit insgesamt ein geringerer Schaden von Eribulin gegenüber der ZVT mit Ausmaß beträchtlich aufgrund der UE, die zum Therapieabbruch führten festgestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen ZusatznutzenSubpopulation 1: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ein Beleg für einen Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich. Für den Endpunkt Morbidität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eribulin. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Auf der Schadenseite findet sich ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für die UE Neuropathie und Alopezie. Für die UE Arthralgie und Myalgie zeigt sich ein größerer Schaden mit Ausmaß gering. Ein geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich ist für Eribulin im Vergleich zur ZVT für das UE Hand-Fuß-Syndrom festzustellen. Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil von Eribulin dadurch nicht infrage gestellt, also nicht relevant eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich für Eribulin in der Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Subpopulation 2: Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich kein Zusatznutzen. Auf der Schadenseite findet sich für Eribulin ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für das UE Alopezie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich ist für das UE Hand-Fuß-Syndrom und für die UE, die zum Therapieabbruch führten zugunsten Eribulin festzustellen.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Eribulin in der Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Der G-BA hat zudem für Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs im Rahmen des Beratungsgesprächs 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) hinzugefügt:

„Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2 - positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2 - Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.“

Dem folgt Eisai.

Der G-BA hat zudem ergänzt:

„Sofern angezeigt: Für die Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Anti-HER2-Therapie mit

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin (nur bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.)

oder

Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab (nur bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft)“

Diese Nutzenbewertung folgt der oben zitierten Feststellung des G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/*neu*-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Daher wurde auf eine detaillierte Analyse dieser Patientinnen verzichtet.

In den Subgruppenanalysen zum HER2/*neu*-Status für die gesamte Studienpopulation der zur Nutzenbewertung hier herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien sind die Ergebnisse über alle HER2/*neu*-positiven Patientinnen aber dennoch ersichtlich. Hierbei ist zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berücksichtigen, dass nur etwa 15 % der Patientinnen einen positiven HER2/*neu*-Status aufwiesen. Diese Ergebnisse schließen - wie bereits erwähnt - alle HER2/*neu*-positiven Patientinnen ein. In seinem Methodenpapier 4.1. stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fest: „Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind.“ Im vorliegenden Fall ist in maximal 15 % der Patienten eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt. Allerdings wurden in den Studien 301 und 305 in den beiden Subpopulationen zwischen 59 % und 100 % der HER2/*neu*-positiven Patientinnen in den Behandlungsgruppen bereits mit Trastuzumab vor Studienbeginn behandelt, so dass hier davon ausgegangen werden kann, dass für diese Patientinnen eine Anti-HER2/*neu*-Therapie nicht mehr angezeigt war. Für die HER2/*neu*-positiven Patientinnen, die vor Studienbeginn noch nicht mit Trastuzumab behandelt worden waren, lässt sich nicht mehr klären, ob für diese eine HER2/*neu*-gerichtete Therapie noch angezeigt gewesen wäre.

Für die oben zitierte Hinzufügung unter „Sofern angezeigt“ zu Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs des G-BA liegen demnach keine adäquaten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zu Eribulin vor.

Geben Sie in [Tabelle 1-8](#) für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 4 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 4.4.2](#))

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebskrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können: ja b) für Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen: ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: [Modul 4 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 4.4.2](#))

Es wird für die folgenden Subpopulationen ein Zusatznutzen für Eribulin beansprucht:

1. Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
2. Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subpopulation 1: Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

	Effektschätzer [95 % KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell / Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	<p>IPD-Meta-Analyse, Datenschnitt Studie 305 Mai 2009 HR=0,80 [95 % KI: 0,69; 0,91] 16,0 vs. 13,6 Monate p=0,001</p> <p>IPD-Meta-Analyse, Datenschnitt Studie 305 März 2010 HR=0,81 [95 % KI: 0,71; 0,92] 16,0 vs. 13,5 Monate p=0,001</p> <p>Ergebnissicherheit: Beleg</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
	Auftreten von Fatigue (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	<p>Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (nie bis sehr oft) Behandlungsperiode: Woche 6 -3,51 [95 % KI: -5,8; -1,2] Behandlungsperiode: Monat 24 -9,96 [95 % KI: -19,0; -0,8]</p> <p>Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt</p>	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
	Auftreten von Schmerz (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	Auftreten von Atemnot (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	Auftreten von Insomnie (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	Auftreten von Appetitverlust (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Auftreten von Obstipation (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	Auftreten von Durchfall (nie bis sehr oft) Behandlungsperiode: Woche 6 -5,87 [95 % KI: -8,7; -3,1] Behandlungsperiode: Monat 6 -5,67 [95 % KI: -9,9; -1,4] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
	Auftreten von Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (nie bis sehr oft) Behandlungsperiode: Woche 6 5,33 [95 % KI: 3,3; 7,4] Behandlungsperiode: Monat 3 4,24 [95 % KI: 1,9; 6,5] Behandlungsperiode: Monat 6 4,69 [95 % KI: 1,8; 7,6] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Größerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbar
	Auftreten von Brustsymptomen (nie bis sehr oft)	Kein Zusatznutzen
	Auftreten von Armsymptomen (nie bis sehr oft) Behandlungsperiode: Monat 18 -8,28 [95 % KI: -17,0; -0,1] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Globaler Gesundheitsstatus	Kein Zusatznutzen
	Physisches Funktionsniveau	Kein Zusatznutzen
	Rollen Funktionsniveau	Kein Zusatznutzen
	Emotionales Funktionsniveau	Kein Zusatznutzen
	Kognitives Funktionsniveau	Kein Zusatznutzen
	Soziales Funktionsniveau	Kein Zusatznutzen
	Finanzielle Schwierigkeiten (keine bis viele) Behandlungsperiode: Monat 12 -11,8 [95 % KI: -20,0; -3,7] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
	Körperbild	Kein Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Sexuelle Funktion (keine Beeinträchtigung bis starke Beeinträchtigung) Behandlungsperiode: Woche 6 -2,33 [95 % KI: -4,5; -0,1] Behandlungsperiode: Monat 18 10,44 [95 % KI: 2,8; 18,1] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Größerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbar (Woche 6) sowie Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar (Monat 18)
	Sexueller Genuss	Keine Bewertung aufgrund der Rücklaufquote deutlich unter 70 %
	Zukunftsperspektive (keine Beeinträchtigung bis starke Beeinträchtigung) Behandlungsperiode: Monat 12 10,41 [95 % KI: 0,5; 20,3] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Größerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbarer
	Belastung durch Haarausfall	Keine Bewertung aufgrund der Rücklaufquote deutlich unter 70 %
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3+4 ohne Neutropenie	IPD-Meta-Analyse HR=1,13 [95 % KI: 0,95; 1,35] 46,8 % vs. 44,2 % p=0,167	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	IPD-Meta-Analyse HR=0,77 [95 % KI: 0,59; 1,00] 19,2 % vs. 21,9 % p=0,053	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	IPD-Meta-Analyse HR=0,71 [95 % KI: 0,49; 1,03] 9,1 % vs. 12,1 % p=0,075	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Febrile Neutropenie	IPD-Meta-Analyse HR=2,45 [95 % KI: 0,96; 6,28] 3,0 % vs. 1,1 % p=0,062	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Neuropathie	IPD-Meta-Analyse Eribulin/ZVT: HR=2,38 [95 % KI: 1,82; 3,12] 33,3 % vs. 14,6 % p<0,001 ZVT/Eribulin: HR=0,42 [95 % KI: 0,32; 0,55]	Größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ergebnissicherheit: Beleg	
UE Alopezie	<p>IPD-Meta-Analyse</p> <p>Eribulin/ZVT: HR=9,96 [95 % KI: 6,45; 15,37]</p> <p>35,1 % vs. 4,2 %</p> <p>p<0,001</p> <p>ZVT/Eribulin: HR=0,10 [95 % KI: 0,07; 0,16]</p> <p>Ergebnissicherheit: Beleg</p>	Größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Hand-Fuß-Syndrom	<p>IPD-Meta-Analyse</p> <p>Eribulin/ZVT: HR=0,01 [95 % KI: 0,01; 0,03]</p> <p>0,8 % vs. 41,1 %</p> <p>p<0,001</p> <p>Ergebnissicherheit: Beleg</p>	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Asthenie und Fatigue	<p>IPD-Meta-Analyse</p> <p>Eribulin/ZVT: HR=1,31 [95 % KI: 1,07; 1,61]</p> <p>37,5 % vs. 30,9 %</p> <p>p=0,010</p> <p>ZVT/Eribulin: HR=0,76 [95 % KI: 0,62; 0,93]</p>	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Arthralgie und Myalgie	<p>IPD-Meta-Analyse</p> <p>Eribulin/ZVT: HR=1,75 [95 % KI: 1,21; 2,54]</p> <p>15,1 % vs. 7,9 %</p> <p>p=0,003</p> <p>ZVT/Eribulin: HR=0,57 [95 % KI: 0,39; 0,83]</p> <p>Ergebnissicherheit: Beleg</p>	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPD: auf Basis patientenindividueller Daten (individual patient data); KI: Konfidenzintervall; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad 3+4 (inkl. Neutropenie) und Neutropenie werden hier nicht dargestellt, da Neutropenien als Surrogatparameter nicht patientenrelevant sind und die UE sowie die UE mit CTCAE Grad 3+4 die Neutropenien enthalten und daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Zudem werden im Endpunkt „UE“ sämtliche UE aller Schweregrade zusammengeführt. Da Ergebnisse aus Time-to-Event Analysen für solche Endpunkte nicht interpretierbar sind, werden die Ergebnisse aller UE nur beschreibend dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach der Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ist daran anschließend in [Tabelle 1-10](#) eine Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen aufgezeigt.

Tabelle 1-10: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin für die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Zusatznutzen beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben 	Größerer Schaden beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • UE Neuropathie • UE Alopezie
Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität 	Größerer Schaden gering <ul style="list-style-type: none"> • UE Arthralgie und Myalgie
Geringerer Schaden beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • UE Hand-Fuß-Syndrom 	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich die Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten längeren medianen Überlebensdauer von 2,4 bis 2,5 Monaten in den beiden Datenschnitten. Dieser Effekt ist sehr konsistent über die beiden Datenschnitte. Für den Endpunkt Morbidität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Eribulin. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich wegen des sehr heterogenen Gesamtbildes kein Beleg für einen Zusatznutzen von Eribulin. Auf der Schadenseite findet sich für Eribulin ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für das UE Neuropathie und das UE Alopezie. Für die UE Arthralgie und Myalgie ergibt sich ein größerer Schaden mit Ausmaß gering. Ein beträchtlich geringerer Schaden von Eribulin ist im Vergleich zur ZVT für das UE Hand-Fuß-Syndrom festzustellen. Die Ergebnisse zeigen damit einen beträchtlich geringeren wie auch größeren Schaden in den betrachteten UE. Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil von Eribulin dadurch nicht infrage gestellt, also nicht relevant eingeschränkt.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Eribulin in der Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subpopulation 2: Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

	Effektschätzer [95 % KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / p-Wert des Tests auf Behandlungseffekt aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell / Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtmortalität (OS)	Datenschnitt Mai 2009 HR=1,26 [95 % KI: 0,82; 1,94] 12,4 vs. 13,3 Monate p=0,286 Datenschnitt März 2010 HR=1,07 [95 % KI: 0,75; 1,52] 13,3 vs. 13,0 Monate p=0,708	Kein Zusatznutzen
Morbidität		
Nicht erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Nicht erhoben		
Verträglichkeit		
UE mit CTCAE Grad 3+4 ohne Neutropenien	HR=1,38 [95 % KI: 0,87; 2,19] 54,5 % vs. 41,9 % p=0,172	Kein geringerer oder größerer Schaden
SUE	HR=1,04 [95 % KI: 0,56; 1,93] 24,5 % vs. 24,2 % p=0,899	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR=0,36 [95 % KI: 0,16; 0,80] 10,5 % vs. 21,0 % p=0,012 Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE febrile Neutropenie	HR=3,32 [95 % KI: 0,42; 26,64] 5,6 % vs. 1,6 % p=0,258	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Neuropathie	HR=1,41 [95 % KI: 0,84; 2,35]	Kein geringerer oder größerer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	44,1 % vs. 32,3 % p=0,189	Schaden
UE Alopezie	Eribulin/ZVT: HR=2,94 [95 % KI: 1,64; 5,29] 49,7 % vs. 22,6 % p<0,001 ZVT/Eribulin: HR=0,34 [95 % KI: 0,19; 0,61] Ergebnissicherheit: Hinweis	Größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Hand-Fuß-Syndrom	HR=0,05 [95 % KI: 0,01; 0,22] 1,4 % vs. 22,6 % p<0,001 Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Asthenie und Fatigue	Eribulin/ZVT: HR=1,69 [95 % KI: 1,05; 2,72] 57,3 % vs. 40,3 % p=0,030 ZVT/Eribulin: HR=0,59 [95 % KI: 0,37; 0,95]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Arthralgie und Myalgie	HR=1,47 [95 % KI: 0,69; 3,12] 23,1 % vs. 16,1 % p=0,317	Kein geringerer oder größerer Schaden
<p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Die Endpunkte UE, UE mit CTCAE Grad 3+4 (inkl. Neutropenie) und Neutropenie werden hier nicht dargestellt, da Neutropenien als Surrogatparameter nicht patientenrelevant sind und die UE sowie die UE mit CTCAE Grad 3+4 die Neutropenien enthalten und daher ebenfalls nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Zudem werden im Endpunkt „UE“ sämtliche UE aller Schweregrade zusammengeführt. Da Ergebnisse aus Time-to-Event Analysen für solche Endpunkte nicht interpretierbar sind, werden die Ergebnisse aller UE nur beschreibend dargestellt aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.</p>		

Nach der Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, wird in der folgenden [Tabelle 1-12](#) eine Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen aufgezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • UE Hand-Fuß-Syndrom • UE, die zum Therapieabbruch führten 	Größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • UE Alopezie

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich kein Zusatznutzen. Auf der Schadenseite findet sich für Eribulin ein größerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich für das UE Alopezie. Ein geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich ist für das UE Hand-Fuß-Syndrom und für die UE, die zum Therapieabbruch führten zugunsten Eribulin festzustellen.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Eribulin in der Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Der G-BA hat zudem für Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. Juni 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-033) nachfolgend genannte Hinzufügungen gemacht, weswegen ergänzend eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bezüglich der genannten Subpopulationen vorgenommen wird:

Bewertung:

„Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2 - positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2 - Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.“

Dem folgt Eisai.

Der G-BA hat zudem ergänzt:

Sofern angezeigt:

- Patientinnen mit HER2 -positivem Brustkrebs mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft, operationalisiert durch die Vergleichstherapie Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patientinnen mit HER2 -positivem Brustkrebs mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft, operationalisiert durch die Vergleichstherapie Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Diese Nutzenbewertung folgt der oben zitierten Feststellung des G-BA, dass davon ausgegangen wird, dass in der Behandlung von Patienten mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2/*neu*-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Daher wurde auf eine detaillierte Analyse dieser Patientinnen verzichtet.

In den Subgruppenanalysen zum HER2/*neu*-Status für die gesamte Studienpopulation der zur Nutzenbewertung hier herangezogenen RCT sind die Ergebnisse über alle HER2/*neu*-positiven Patientinnen aber ersichtlich. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nur etwa 15 % der Patientinnen einen positiven HER2/*neu*-Status hatten. Diese Ergebnisse schließen - wie bereits erwähnt - alle HER2/*neu*-positiven Patientinnen ein. Im vorliegenden Fall ist in maximal 15 % der Patienten eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt. Allerdings wurden in den Studien 301 und 305 in den beiden Subpopulationen zwischen 59 % und 100 % der Patientinnen in den Behandlungsgruppen bereits mit Trastuzumab vor Studienbeginn behandelt, so dass hier davon ausgegangen werden kann, dass für diese Patientinnen eine Anti-HER2/*neu*-Therapie nicht mehr angezeigt war. Für die HER2/*neu*-positiven Patientinnen, die vor Studienbeginn noch nicht mit Trastuzumab behandelt worden waren, lässt sich nicht mehr klären, ob für diese eine HER2/*neu*-gerichtete Therapie noch angezeigt gewesen wären.

Für die oben zitierte Hinzufügung unter „Sofern angezeigt“ zu Patientinnen mit HER2/*neu*-positivem Brustkrebs des G-BA liegen keine adäquaten Daten zur Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß zu Eribulin vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 3, Abschnitt 3.2](#) (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus [Modul 4, Abschnitt 4.4.3](#) (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.2.1](#))

Einleitend ist festzustellen, dass der Brustkrebs (Mammakarzinom, Carcinoma mammae) im Jahr 2012 mit 1,67 Millionen Fällen weltweit die häufigste diagnostizierte Tumorart (25 % aller Krebsdiagnosen) bei Frauen war. Der Anteil der Männer liegt bei unter 1 % der neu registrierten Erkrankungsfälle in Deutschland.

Die **Zielpopulation** von Halaven[®] (Eribulin) wird entsprechend des ab dem 27. Juni 2014 zugelassenen Anwendungsgebietes wie folgt definiert: Patienten mit **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.2.2](#))

Die Optionen zur Behandlung des mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses sind begrenzt. Verlässliche Evidenz zum Nachweis eines Nutzens/Zusatznutzens verschiedener Monochemotherapien im Sinne einer Verbesserung des Gesamtüberlebens besteht nicht, wie das Ergebnis der in [Modul 3](#) dargestellten Literaturrecherche zeigt. Damit wird der dringende klinische Bedarf an neuen Therapieoptionen deutlich, die patientenrelevante Endpunkte, insbesondere eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung verbessern und zwar vor allem bei jenen Patienten, die bereits vorbehandelt sind. Die Studien 305 und 301 sind die einzigen RCT, die eine Monochemotherapie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten Patienten mit lokal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht haben. Der dargestellte therapeutische Bedarf kann durch Eribulin als derzeit einzige Monochemotherapie mit einem signifikanten Einfluss im Sinne einer klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel gedeckt werden. Durch den einzigartigen Wirkmechanismus profitieren von Eribulin auch Patientinnen, die auf andere Therapien, wie Anthrazykline und Taxane, nicht mehr ansprechen.

Eribulin (Halaven[®]) erfüllt somit einen dringenden klinischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-13* die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: *Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4*)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklingen behandelt werden können: 3.860 – 5.690 b) Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen: 1.287 – 1.897
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Ergänzende Angaben:

Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind von Patientinnen, die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklingen behandelt werden können, nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eindeutig abgrenzbar. Bei Patienten, für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind die als ZVT definierten Substanzen (Capecitabin, Vinorelbin, Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie) als Therapieoption nicht ausgeschlossen. Die Berechnung der absoluten Anzahl an Patienten, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend zur Berechnung der Zielpopulation.

Die Anzahl an GKV-Patientinnen, für die ggf. noch eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, entspricht für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin 669 bis 1.753 und für die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab 402 bis 592.

Beschreiben Sie in [Tabelle 1-14](#) für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 3.2.5](#) und [Modul 4 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 4.4.3](#))

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	beträchtlich	3.860 – 5.690
		Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	beträchtlich	1.287 – 1.897

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>
--

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 3, Abschnitt 3.3](#) (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.3.5](#))

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	38.969,95	Min: 200.578.332,65 [38.969,95*3.860+38.969,95*1.287] Max: 295.665.010,65 [38.969,95*5.690,00+38.969,95*1.897]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum.			

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-15](#).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Min: 200.578.332,65
Max: 295.665.010,65
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum.

Geben Sie in [Tabelle 1-17](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	38.969,95	Min: 150.424.007,00 [38.969,95*3.860] Max: 221.739.015,50 [38.969,95*5.690]
		Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen	38.969,95	Min: 50.154.325,65 [38.969,95*1.287] Max: 73.925.995,15 [38.969,95*1.897]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in [Tabelle 1-18](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-17](#).

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Min: 200.578.332,65
Max: 295.665.010,65
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum.

Es ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass zu Halaven® (Eribulin) ein Vertrag nach § 130b Abs. 1 Satz 1 SGB V im Oktober 2012 geschlossen wurde, so dass die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten niedriger sind als sich aus der vorgegebenen und in Modul 3 befolgten Berechnungsvorgabe unter 3.3.3 („Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben“) ergibt.

Geben Sie in [Tabelle 1-19](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\], Abschnitt 3.3.5](#))

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Capecitabin (Ecansya [®] , TAD Pharma)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	2.193,48	Min: 8.466.832,80 [2.193,48*3.860] Max: 12.480.901,20 [2.193,48*5.690]
		Vinorelbin (Navelbine [®] , PIERRE FABRE PHARMA)	Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können	7.477,60	Min: 28.863.536,00 [7.477,60*3.860] Max: 42.547.544,00 [7.477,60*5.690]
		Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , Accord Healthcare)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	27.229,41	Min: 35.044.250,67 [27.229,41*1.287] Max: 51.654.190,77 [27.229,41*1.897]
		PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen-Cilag)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	45.424,60	Min: 58.461.460,20 [45.424,60*1.287] Max: 86.170.466,20 [45.424,60*1.897]
		Doxorubicin (AdriaCept [®] , PharmaCept)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	4.388,72	Min: 5.648.282,64 [4.388,72*1.287] Max: 8.325.401,84 [4.388,72*1.897]
		Epirubicin-HCL (Standardtherapie) (Epirubicin Zyo [®] , Zyo Pharma)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	5.689,05	Min: 7.321.807,35 [5.689,05*1.287] Max: 10.792.127,85 [5.689,05*1.897]
		Epirubicin-HCL (Dosisintensivierte Behandlung) (Riboepi [®] ,	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige	9.521,20	Min: 12.253.784,40 [9.521,20*1.287] Max: 18.061.716,40 [9.521,20*1.897]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		ribosepharm)	Behandlung infrage kommen		
		Epirubicin-HCL (Palliative Behandlung) (Riboepi [®] , ribosepharm)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	7.616,96	Min: 9.803.027,52 [7.616,96*1.287] Max: 14.449.373,12 [7.616,96*1.897]
		Paclitaxel (Paclitaxel SUN, SUN Pharmaceuticals Germany)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	24.458,75 - 24.496,15	Min: 31.478.411,25 [24.458,75*1.287] Max: 46.469.196,55 [24.496,15*1.897]
		nab-Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene)	Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxanhaltige Behandlung infrage kommen	33.265,60	Min: 42.812.827,20 [33.265,60*1.287] Max: 63.104.843,20 [33.265,60*1.897]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum.					

Ergänzende Angaben:

Patientinnen, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, sind von Patientinnen, die nicht mehr bzw. erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, nicht eindeutig abgrenzbar. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, erfolgt aus diesem Grund ergänzend zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patienten, die nicht mehr oder erneut mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient entsprechen bei Patienten, für die eine Anti-HER2/*neu*-Therapie angezeigt ist, für die Kombination von Lapatinib mit Capecitabin 42.633,24 € und für die Kombination von Lapatinib mit Trastuzumab 74.097,78 €. Die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt liegen für die Kombination Lapatinib mit Capecitabin zwischen 28.521.637,56 € und 74.736.069,72 € und für die Kombination Lapatinib mit Trastuzumab zwischen 49.571.414,82 € und 129.893.408,34 €.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus [Modul 3, Abschnitt 3.4](#) (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), [Abschnitt 3.4](#))

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, die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte. In der Europäischen Union (EU) bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In der zulassungsrelevanten EMBRACE-Studie, der entsprechenden Publikation und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesylat).

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

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. Vor der Anwendung muss für einen guten peripheren Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulin eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

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

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

Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe	Empfohlene Dosis Eribulin
Hämatologisch:	
ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l für mehr als 7 Tage	0,97 mg/m ²
ANC < 1 x 10 ⁹ /l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation	
Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie	
Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion	
Nicht-hämatologisch:	
Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus	
Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art	
Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ²	0,62 mg/m ²
Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ²	Ein Absetzen der Behandlung erwägen

Abbildung 1: Empfehlungen für Dosisreduktion

Abkürzungen: m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; l: Liter.

Weitere Empfehlungen bzw. Überwachungsmaßnahmen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung in Abhängigkeit des Grades der Einschränkung der Leberfunktion entsprechend den Angaben der Fachinformation verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

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.

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

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.

Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Eribulin mit Anti-HER2-Therapeutika sind noch nicht nachgewiesen

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft 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.

Halaven[®] darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

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: Juni 2014) relevante Fachinformation ist [Modul 5](#) beigefügt.