

IQWiG-Berichte – Nr. 460

**Eribulin  
(Liposarkom) –**

**Addendum zum Auftrag A16-31**

**Addendum**

Auftrag: A16-65  
Version: 1.0  
Stand: 10.11.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Eribulin (Liposarkom) – Addendum zum Auftrag A16-31

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

11.10.16

**Interne Auftragsnummer:**

A16-65

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Cornelia Rüdig
- Moritz Felsch
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Eribulin, Liposarkom, Nutzenbewertung

**Keywords:** Eribulin, Liposarcoma, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Darstellung der Ergebnisse .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>16</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>17</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben.....</b>	<b>18</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie.....	4
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	5
Tabelle 4: Ergebnisse zu Mortalität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie.....	6
Tabelle 5: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogener Lebensqualität, Nebenwirkungen (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie.....	7
Tabelle 6: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand)(stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	9
Tabelle 7: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	12
Tabelle 8: Subgruppen (Symptomatik, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie.....	13
Tabelle 9: Subgruppen (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	14
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin Monotherapie .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 309 (relevante Teilpopulation: Patienten mit Liposarkom) – Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie .....	18

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.10.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-31 (Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pU (pharmazeutischer Unternehmer) hatte in seinem Dossier zu Eribulin [2] die Studie E7389-G000-309 (im Folgenden als Studie 309 bezeichnet) vorgelegt. Auf Basis der Informationen im Dossier wurde die Studie in der Dossierbewertung A16-31 als nicht geeignet bewertet, um die Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin zu beantworten. Der Grund war, dass das im Vergleichsarm der Studie 309 den Patienten verabreichte Regime mit Dacarbazin nicht konform mit den Angaben zur Behandlung des Weichteilsarkoms in der Fachinformation eingesetzt wurde und einen off-label-use darstellt [1,3].

Um über den Zusatznutzen von Eribulin beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung der Studie 309 beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie 309 bewertet [4-7].

### 2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Tabellarische Darstellungen der Charakterisierungen der Studie und der Interventionen finden sich in Anhang A der Dossierbewertung A16-31 [1].

Die Studie 309 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, unverblindete Studie. Sie wurde in 110 Zentren weltweit durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit inoperablem Liposarkom oder Leiomyosarkom eingeschlossen. Weitere notwendige Bedingung für den Einschluss in die Studie war eine Vorbehandlung mit mindestens 2 Standardregimen systemischer Therapie für fortgeschrittenes Weichteilsarkom, wovon ein Therapieregime ein Anthrazyklin enthalten haben musste (sofern nicht kontraindiziert). Die Patienten wurden stratifiziert nach Histologie (Liposarkom vs. Leiomyosarkom), geografischer Region (USA / Kanada vs. Westeuropa / Australien / Israel vs. Osteuropa / Lateinamerika / Asien) und Anzahl vorangegangener Therapien für fortgeschrittenes Weichteilsarkom (2 vs. > 2). Es wurden insgesamt 452 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 228 Patienten in den Eribulin-Arm und 224 Patienten in den Vergleichsarm (Dacarbazin in Monotherapie). Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation entspricht nur zum Teil dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die relevante Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom (gemäß Stratifizierung) umfasst 71 Patienten (31,1 %) im Eribulinarm und 72 Patienten (32,1 %) im Vergleichsarm.

Die Patienten im Eribulinarm erhielten  $1,23 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 2 bis 5 Minuten an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Dieses Therapieregime entspricht der Beschreibung in der Fachinformation [8]. Die Kriterien zur Dosisverzögerung, Dosismodifikation oder Therapieabbruch entsprechen ebenfalls der Fachinformation. Patienten im Vergleichsarm erhielten Dacarbazin als Monotherapie in einer Dosierung von  $850 \text{ mg/m}^2$  oder  $1000 \text{ mg/m}^2$  oder  $1200 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche als intravenöse Infusion innerhalb von 15 bis 30 Minuten am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Die jeweilige Dosis Dacarbazin wurde für jeden Patienten vor der Randomisierung vom Prüfarzt festgelegt. Wie in der Dossierbewertung A16-31 beschrieben, entspricht dieses Therapieregime nicht dem in der Fachinformation für die Behandlung von Weichteilsarkomen beschriebenen Regime [1,3].

Begleitend konnten alle Patienten Medikationen erhalten oder weiterführen, die für die Gesundheit des Patienten notwendig waren und bei denen keine Interaktion mit der Studienmedikation und keine Auswirkungen auf die Auswertung der Studie erwartet wurden. Nicht erlaubt war jegliche andere Anti-Tumor-Therapie einschließlich Strahlentherapie.

Die Patienten sollten solange behandelt werden bis eine Progression der Erkrankung oder inakzeptable Toxizität auftrat oder die Einwilligung zurückgezogen wurde.

Die primäre Analyse war nach etwa 353 Todesfällen geplant. Das Datum des Datenschnitts war der 02.01.2015. Zu diesem Zeitpunkt waren 357 Patienten verstorben. Diese erste Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase bis zur primären Analyse wurde in der Studie 309 als Randomisierungsphase bezeichnet. Patienten, die zum Zeitpunkt der primären Analyse noch unter Behandlung oder unter Beobachtung waren, wurden in der Extensionsphase wie randomisiert weiter behandelt und beobachtet. Ein Cross-Over fand nicht statt. Eine geplante Interimsanalyse wurde nach 247 Todesfällen (70 % der für die primäre Analyse erforderlichen Ereignisse) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie 309 war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

<b>Studie Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>309</b>	
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod
<b>Morbidität</b>	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Bis zur letzten Visite innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende, danach keine Nachbeobachtung geplant
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Bis zur letzten Visite innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende, danach keine Nachbeobachtung geplant
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
EORTC QLQ-C30	Bis zur letzten Visite innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende, danach keine Nachbeobachtung geplant
<b>Nebenwirkungen</b>	
UE / SUE / UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	30 Tage nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patienten mit Liposarkom der Studie 309

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie	Eribulin	Dacarbazin
<b>Charakteristika</b>		
<b>Kategorie</b>		
<b>309</b>	N <sup>a</sup> = 71	N <sup>a</sup> = 72
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (11)	56 (11)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	29 / 71
Ethnie, n (%)		
kaukasisch	52 (73,2)	51 (70,8)
nicht kaukasisch	6 (8,5) <sup>b</sup>	7 (9,7) <sup>b</sup>
nicht bestimmt	13 (18,3)	14 (19,4)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	35 (49,3)	24 (33,3)
1	34 (47,9)	42 (58,3)
2	2 (2,8)	6 (8,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Tumorgrad, n (%)		
hoch	38 (53,5)	39 (54,2)
moderat	32 (45,1)	32 (44,4)
nicht durchgeführt	1 (1,4)	1 (1,4)
Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS, n (%)		
2	39 (54,9 <sup>b</sup> )	41 (56,9 <sup>b</sup> )
> 2	32 (45,1 <sup>b</sup> )	31 (43,1 <sup>b</sup> )
Geografische Region, n (%)		
Region 1: USA und Kanada	25 (35,2)	25 (34,7)
Region 2: Westeuropa, Australien, Israel	36 (50,7)	37 (51,4)
Region 3: Osteuropa, Lateinamerika, Asien	10 (14,1)	10 (13,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
a: Anzahl randomisierter Patienten.		
b: eigene Berechnung		
c: keine Angaben für die relevante Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen überwiegend vergleichbar. Die Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie 309 waren im Mittel 55 bzw. 56 Jahre alt (Eribulin- bzw. Dacarbazinarm). In beiden

Behandlungsarmen war die Mehrheit der Patienten männlich, im Dacarbazinarm lag der Anteil der Männer aber mit 71 % wesentlich höher als im Eribulinarm (54 %). Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Herkunft (73,2 % im Eribulinarm und 70,8 % im Dacarbazinarm), bei knapp 20 % der Patienten war die Ethnie aufgrund länderspezifischer Vorgaben nicht bestimmt. Etwa die Hälfte der Patienten stammte aus Westeuropa, Australien und Israel, etwas mehr als ein Drittel der Patienten stammte aus den USA und Kanada. Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) war bei den Patienten im Dacarbazinarm insgesamt schlechter als im Eribulinarm. Im Eribulinarm wies etwa die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, im Dacarbazinarm lediglich ein Drittel. Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 1 oder 2 war im Dacarbazinarm jeweils höher als im Eribulinarm. Die Anzahl der vorangegangenen Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: ungefähr 55 % der Patienten hatten 2 Regime erhalten, ungefähr 45 % hatten mehr als 2 Regime erhalten. Zur Krankheitsdauer seit Erstdiagnose lag für die relevante Teilpopulation keine Angabe vor. Gleiches galt für den Anteil der Patienten, die die Therapie oder die gesamte Studie abbrachen.

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patienten mit Liposarkom und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie	Eribulin	Dacarbazin
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie</b>		
<b>309</b>	N = 71	N = 72
Behandlungsdauer [Wochen] <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Tage]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen <sup>b</sup>		
Median [Min; Max]	97,5 [15; 478]	51,0 [7; 407]
Mittelwert (SD)	151,3 (131,95)	79,7 (68,95)
a: Für die relevante Teilpopulation liegen keine Daten vor.		
b: Anzahl der Patienten im „Sicherheitsanalyset“: Eribulin N=70; Dacarbazin N=70 (Angaben in Tabelle 4-49 des Moduls 4; den Tabellen zu Ergebnissen zu Nebenwirkungen nach umfasst das „Sicherheitsanalyset“ 72 Patienten unter Dacarbazin)		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

## 2.2 Darstellung der Ergebnisse

### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene ergibt sich jedoch für alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens ein hohes Verzerrungspotenzial. Die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]), zum Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D]) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) werden aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und potenziell informativer Zensierung als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Zusätzlich ist der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) potenziell hoch verzerrt, weil mehr als 10 % der Patienten der relevanten Teilpopulation in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden bzw. sich der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten in den Studienarmen um mehr als 5 Prozentpunkte unterschied (Eribulin: 15,5 %; Dacarbazin: 20,8 %). Die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grade 3 oder 4) und Abbruch wegen UE werden wegen der zwischen den Behandlungsarmen stark unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit und potenziell informativer Zensierung ebenfalls als potenziell hoch verzerrt angesehen.

### Ergebnisse

Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Eribulin mit Dacarbazin zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben ist im Anhang A dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 4: Ergebnisse zu Mortalität (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie	Eribulin		Dacarbazin		Eribulin vs. Dacarbazin
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>309</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	71	15,6 [10,2; 18,6] 52 (73,2)	72	8,4 [5,2; 10,1] 63 (87,5)	0,51 [0,35; 0,75] < 0,001
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom					

Tabelle 5: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogener Lebensqualität, Nebenwirkungen (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie	Eribulin		Dacarbazin		Eribulin vs. Dacarbazin HR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Morbidität (Symptomatik)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>b</sup></b>					
Fatigue	65	43 [29; 50] 47 (72,3)	66	43 [41; 50] 46 (69,7)	1,02 [0,66; 1,57]; 0,927
Übelkeit und Erbrechen	65	165 [78; 421] 29 (44,6)	66	218 [78; 218] 20 (30,3)	1,01 [0,55; 1,86]; 0,983
Schmerzen	65	93 [64; 116] 35 (53,8)	66	57 [42; 176] 34 (51,5)	0,74 [0,45; 1,23]; 0,244
Atemnot	65	127 [85; n. b.] 28 (43,1)	66	77 [50; 142] 29 (43,9)	0,69 [0,40; 1,17]; 0,167
Schlaflosigkeit	63	110 [70; 239] 31 (49,2)	65	64 [43; 78] 36 (55,4)	0,52 [0,32; 0,88]; 0,012
Appetitverlust	65	106 [64; 232] 34 (52,3)	66	69 [43; 113] 31 (47,0)	0,64 [0,38; 1,08]; 0,094
Verstopfung	65	123 [64; 176] 34 (52,3)	66	78 [50; n. b.] 28 (42,4)	0,86 [0,50; 1,46]; 0,568
Diarrhoe	65	378 [127; n. b.] 21 (32,3)	66	330 [n. b.; n. b.] 13 (19,7)	1,14 [0,55; 2,34]; 0,725
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>c</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	65	113 [64; 197] 34 (52,3)	66	50 [43; 64] 36 (54,5)	0,62 [0,38; 1,03]; 0,065
körperliche Funktion	65	176 [50; 386] 30 (46,2)	65	50 [43; 69] 38 (58,5)	0,55 [0,33; 0,91]; 0,019
Rollenfunktion	65	71 [43; 125] 38 (58,5)	66	43 [41; 64] 42 (63,6)	0,76 [0,48; 1,21]; 0,251
emotionale Funktion	65	267 [165; n. b.] 24 (36,9)	65	176 [50; n. b.] 25 (38,5)	0,56 [0,30; 1,02]; 0,055
kognitive Funktion	64	78 [50; 160] 36 (56,2)	63	113 [50; n. b.] 25 (39,7)	1,29 [0,76; 2,18]; 0,342
soziale Funktion	65	244 [106; n. b.] 24 (36,9)	66	64 [43; 85] 37 (56,1)	0,35 [0,20; 0,62]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse zu Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogener Lebensqualität, Nebenwirkungen (Überlebenszeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie (Fortsetzung)

Studie	Eribulin		Dacarbazin		Eribulin vs. Dacarbazin HR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	70	3,5 [2,0; 7,0] 70 (100 <sup>d</sup> )	72	4,0 [3,0; 7,0] 69 (95,8 <sup>d</sup> )	-
SUE	70	442,0 [148,0; n. b.] 22 (31,4 <sup>d</sup> )	72	n. e. [88,0; n. b.] 22 (30,6 <sup>d</sup> )	0,78 [0,42; 1,46]; 0,434
Abbruch wegen UE	70	n. e. [442,0; n. b.] 5 (7,1 <sup>d</sup> )	72	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (5,6 <sup>d</sup> )	0,41 [0,09; 1,96]; 0,257
Schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4)	70	49,5 [18,0; 109,0] 44 (62,9 <sup>d</sup> )	72	81,0 [31,0; n. b.] 37 (51,4 <sup>d</sup> )	1,24 [0,79; 1,94]; 0,348
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS</p> <p>b: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>c: Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse zu Morbidität (Gesundheitszustand)(stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW <sup>b</sup> (SD)	Änderung bis Zyklus 9 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 9 MW <sup>b</sup> (SE)	MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>309</b>							
<b>Morbidität</b>							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	60	69,8 (22,4)	5,07 (1,13)	57	66,5 (17,1)	1,54 (1,72)	3,52 [-0,37; 7,42]; 0,076
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MMRM-Auswertung der ITT-Population, stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom</p>							

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt die Studie 309 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Eribulin.

### **Morbidität**

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt die Studie 309 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Eribulin.

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt die Studie 309 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (siehe Tabelle 8). Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen für Männer ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Eribulin. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

#### *Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)*

Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigt die Studie 309 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Eribulin.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

### ***Nebenwirkungen***

Für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom vor. Für Patienten, die 2 vorangegangene Regime erhalten hatten, zeigt die Studie 309 einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Eribulin, für Patienten die mehr als 2 vorangegangene Regime erhalten hatten, zeigt die Studie 309 dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik konnten jedoch keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU für die relevante Teilpopulation keine Daten zu Einzelereignissen, anhand derer spezifische UE ausgewählt werden sollten, lieferte.

Weil Daten zu UE in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom fehlen, können auch die häufigsten UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, nicht dargestellt werden.

### **Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet:

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (Kaukasier / Nicht Kaukasier)
- Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom (2 / < 2)

- Region (USA, Kanada / Osteuropa, Lateinamerika, Asien / Westeuropa, Australien, Israel)
- ECOG-PS (0, 1 / 2)
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) Score (hoch / moderat)

Bei den beiden Merkmalen Ethnie und ECOG-PS werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen als nicht interpretierbar eingeschätzt, da jeweils eine Subgruppe sehr klein ist. Der AJCC Score ist zwar ein relevantes Merkmal zum Schweregrad der Erkrankung. Da aber unklar ist, wie die Aufteilung in die Kategorien hoch und moderat erfolgte, werden die Daten zu diesem Merkmal nicht dargestellt.

Die für die relevante Teilpopulation potenziell unterschiedlichen Behandlungs- und daraus resultierenden Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 3) und die potenziell informativen Zensierungen können für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für die Endpunkte Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen nur Effektmodifikatoren berücksichtigt für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Ergebnisse dargestellt, wenn es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt.

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Ein p-Wert  $\geq 0,05$  und  $< 0,2$  liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Eribulin mit Dacarbazin für die relevante Teilpopulation der Studie 309 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 7: Subgruppen (Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie	Eribulin		Dacarbazin		Eribulin vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>309</b>						
<b>Gesamtüberleben</b>						
Alter						
< 65	55	18,0 [10,5; 22,2] 38 (69,1 <sup>b</sup> )	54	8,2 [5,1; 10,1] 50 (92,6 <sup>b</sup> )	0,43 [0,27; 0,68]	< 0,001
≥ 65	16	7,7 [3,1; 17,9] 14 (87,5 <sup>b</sup> )	18	9,5 [2,8; 13,2] 13 (72,2 <sup>b</sup> )	0,55 [0,22; 1,39]	0,203
					Interaktion:	0,073
Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	39	18,0 [6,8; 20,1] 29 (74,4 <sup>b</sup> )	41	9,5 [6,6; 11,5] 34 (82,9 <sup>b</sup> )	0,60 [0,36; 1,02]	0,057
>2	32	14,7 [10,1; 23,3] 23 (71,9 <sup>b</sup> )	31	6,3 [3,3; 10,6] 29 (93,5 <sup>b</sup> )	0,42 [0,24; 0,75]	0,002
					Interaktion:	0,165
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS.						
b: eigene Berechnung						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom						

Tabelle 8: Subgruppen (Symptomatik, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Eribulin		Dacarbazin		Eribulin vs. Dacarbazin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>309</b>						
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>b</sup></b>						
<b>Schmerzen</b>						
Geschlecht						
Männer	35	116 [71; n. b.] 14 (40,0)	45	44 [34; 64] 27 (60,0)	0,30 [0,13; 0,67]	0,002
Frauen	30	71 [29; 102] 21 (70,0)	21	176 [50; n. b.] 7 (33,3)	2,10 [0,79; 5,59]	0,130
					Interaktion:	0,001
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>UE mit CTCAE Grad 3 oder 4</b>						
Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS						
2	38	42,0 [15,0; 102,0] 27 (71,1 <sup>c</sup> )	41	n. e. [43,0; n. b.] 17 (41,5 <sup>c</sup> )	2,00 [1,08; 3,73]	k. A.
>2	32	96,0 [16,0; n. b.] 17 (53,1 <sup>c</sup> )	31	44,0 [22,0; 113,0] 20 (64,5 <sup>c</sup> )	0,70 [0,36; 1,36]	k. A.
					Interaktion:	0,036
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS.						
b: Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert						
c: eigene Berechnung						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom						

Tabelle 9: Subgruppen (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Eribulin			Dacarbazin			Eribulin vs. Dacarbazin
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 9 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 9 MW <sup>b</sup> (SE)	MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>309</b>							
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
Alter							
< 65	47	70,3 (23,1)	2,84 (1,29)	44	65,6 (16,9)	2,71 (1,99)	0,13 [-4,39; 4,65]; 0,954
≥ 65	13	68 (20,4)	17,1 (2,47)	13	69,2 (18)	-9,89 (3,94)	26,99 [16,84; 37,15]; < 0,001
							Interaktion: p-Wert < 0,001
Region							
USA/Kanada	19	66,8 (29,8)	10,86 (2,15)	23	66,4 (15,5)	-5,22 (4,46)	16,08 [6,22; 25,94]; 0,002
Westeuropa/ Australien/ Israel	31	70,4 (17,7)	-2,44 (1,35)	28	68,2 (17,4)	-1,59 (1,81)	-0,85 [-5,32; 3,62]; 0,708
Osteuropa/ Lateinamerika /Asien	10	73,5 (20,6)	4,03 (2,16)	6	58,3 (21,8)	4,38 (3,73)	-0,34 [-8,54; 7,85]; 0,933
							Interaktion: p-Wert = 0,002
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM-Auswertung der ITT-Population stratifiziert nach geografischer Region und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes WTS.							
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WTS: Weichteilsarkom							

**Mortalität****Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung möglicher Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren.

Die Bestimmung eines Effekts zugunsten oder zuungunsten von Eribulin erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom der Studie 309.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Für den Endpunkt Schmerzen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe, während sich für Männer ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Eribulin zeigt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen unterschiedliche Angaben im Modul 4 des Dossiers und den vom pU vorgelegten Zusatzanalysen vor. Dargestellt werden die Daten aus Modul 4 des Dossiers (stratifizierte MMRM-Auswertung [gemischtes Modell für wiederholte Messungen]), die Daten aus den Zusatzanalysen (nicht stratifiziert) zeigen den gleichen Effekt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, zeigt die Studie 309 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe, während sich für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt zugunsten von Eribulin zeigt.

Es liegt auch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für die für den Versorgungskontext interessierende Subgruppe der Patienten aus Westeuropa, Australien und Israel gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung möglicher Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Bestimmung eines Effekts zugunsten oder zuungunsten von Eribulin erfolgt daher für die gesamte relevante Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom der Studie 309.

### ***Nebenwirkungen***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl vorangegangener Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom vor. Für Patienten, die 2 vorangegangene Regime erhalten haben, zeigt die Studie 309 einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Eribulin, für Patienten die mehr als 2 vorangegangene Regime erhalten haben, zeigt die Studie 309 dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

### 2.3 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt in der Übersicht die positiven und negativen Effekte, die sich aus der Studie 309 für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin ergeben.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin Monotherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul> Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit</li> <li>▪ EORTC QLQ-C30: Schmerzen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Männer</li> </ul> </li> </ul> Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EORTC QLQ-C30: körperliche Funktion, soziale Funktion</li> </ul>	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4)               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 2 vorangegangene Regime für fortgeschrittenes Weichteilsarkom</li> </ul> </li> </ul>
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für die gesamte relevante Teilpopulation für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schlaflosigkeit, körperliche Funktion und soziale Funktion. Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich ein positiver Effekt für Männer. Demgegenüber steht ein negativer Effekt bei schweren UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) für Patienten mit 2 vorangegangenen Regimen für fortgeschrittenes Weichteilsarkom. Dabei ist zu beachten, dass in der zugrunde liegenden Studie 309 Dacarbazin im Vergleichsarm nicht als Kombinationstherapie, sondern als Monotherapie und in einer anderen Dosierung als in der Fachinformation zu Dacarbazin zur Behandlung des Weichteilsarkoms vorgesehen, eingesetzt wurde.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eribulin (Liposarkom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-31 [online]. 29.08.2016 [Zugriff: 21.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 427). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-31\\_Eribulin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-31_Eribulin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Eisai. Eribulin (Halaven): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4B; Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben [online]. 30.05.2016 [Zugriff: 21.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1498/2016-05-30\\_Modul4B\\_Eribulin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1498/2016-05-30_Modul4B_Eribulin.pdf).
3. Medac. Detimedac: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Eisai. Clinical Study Report of study E7389-G000-309: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma.
5. Eisai. A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma: study E7389-G000-309; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.
6. Eisai. A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma: study E7389-G000-309; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.
7. Eisai. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study to compare the efficacy and safety of eribulin with dacarbazine in subjects with soft tissue sarcoma: study E7389-G000-309; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
8. Eisai. HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 15.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

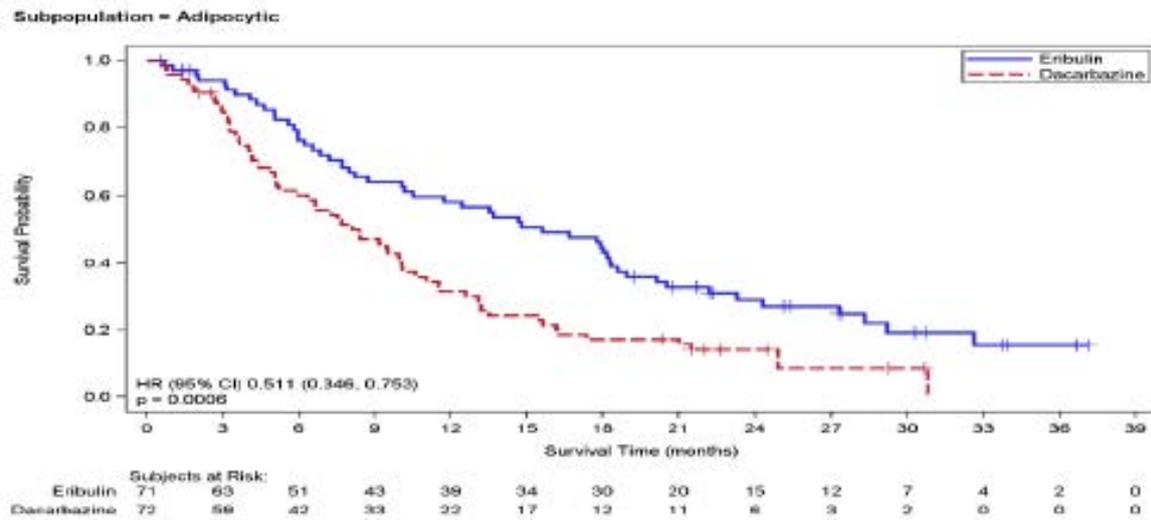


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie 309 (relevante Teilpopulation: Patienten mit Liposarkom) – Eribulin vs. Dacarbazin Monotherapie