

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Eribulin

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Ergebnisse

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

Direkter Vergleich

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

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

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

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

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

Indirekter Vergleich

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

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

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

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

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Tabelle 3: Eribulin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben	eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.