

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

22. September 2016

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

## **Eribulin (neues Anwendungsgebiet – Liposarkom)**

**veröffentlicht am 1. September 2016**

**Vorgangsnummer 2016-06-01-D-234**

**IQWiG Bericht Nr. 427**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Eribulin (Halaven®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Literatur

### **1. Zusammenfassung**

Die frühe Nutzenbewertung von Eribulin (Halaven®) beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkomen ist das erste Verfahren bei diesen seltenen Tumoren. Eribulin ist zugelassen als Zweitlinien-therapie nach Anthrazyklinen, oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Eribulin hat keinen

Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Der Bericht des IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich von Eribulin versus Dacarbazin vor. Die Studie umfasste Patienten mit Leiomyo- und Liposarkom, die Zulassung erfolgte nur für die Subgruppe der Patienten mit Liposarkom.
- Der Kontrollarm mit Dacarbazin-Monotherapie entspricht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die im (alten) Zulassungstext noch vorgesehene Kombination von Doxorubicin/Dacarbazin spielt aufgrund des regelhaften Einsatzes von Anthrazyklinen in der Erstlinientherapie praktisch keine Rolle mehr in der Zweitlinientherapie. Die Kombination Doxorubicin/Dacarbazin ist als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet.
- Eribulin führt bei Liposarkom-Patienten zu einer beeindruckenden Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,51; median 7,2 Monate). Der Effekt wird nicht durch Switching oder durch ungleichmäßige Verteilung von Folgetherapien beeinträchtigt.
- Die Remissionsrate unter Eribulin ist niedrig. Das progressionsfreie Überleben wird signifikant verlängert, absolut im Median um 1,2 Monate.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in den Studienarmen etwa gleich. Hauptnebenwirkungen von Eribulin sind hämatologisch. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei den Liposarkom-Patienten niedriger als in der ebenfalls zugelassenen Indikation des metastasierten Mammakarzinoms.
- Die Daten zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen, sind aber unvollständig.

Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom füllt Eribulin allerdings eine Lücke bei einem Krankheitsbild mit hohem, ungedecktem Bedarf.

## 2. Einleitung

Weichteilsarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit vielfach charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen. Ihre Häufigkeit beträgt etwa 1% aller malignen Tumoren des Erwachsenen und ca. 15% kindlicher/juveniler Tumoren. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 6 pro 100.000 Einwohner. Die häufigste Lokalisation findet sich im Bereich der Extremitäten mit ca. 60%, gefolgt von retro- und intraperitonealen Sarkomen einschließlich der GIST (20-35%) und Sarkomen des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region (15-20%).

Liposarkome machen 10-15% aller Sarkome aus. Histologisch und molekulargenetisch können unterschiedliche Typen unterschieden werden:

- hochdifferenziert, Amplifikation des MDM2 Gens auf 12q14-15
- niedrigdifferenziert,
- myxoid/rundzellig, Translokation t(12q13;16p11)(DDIT3/FUS)
- pleomorph, komplexer Karyotyp

Bei jetzigem Stand des Wissens sind die histologische und die molekulargenetische Klassifikation nicht prädiktiv für eine spezifische, systemische Therapie.

## 3. Stand des Wissens

Liposarkome gehören mit 10-15% aller Weichteilsarkome zu den häufigsten Entitäten.

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom ist der Therapieanspruch palliativ. Adriamycin und Ifosfamid stellen wirksame Zytostatika dar. In einer EORTC-Analyse wiesen Liposarkome eine signifikant höhere Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Chemotherapien auf als andere Entitäten. Vor allem die myxoiden Liposarkome scheinen mit einer höheren Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Therapien assoziiert zu sein als gut-differenzierte/entdifferenzierte und andere Liposarkome (48% vs. 11% vs. 18%) [1]. Neben Adriamycin und Ifosfamid ist Trabectedin als Zweit-/Drittlinientherapie zugelassen. In Phase II-Studien mit Trabectedin wurden Remissionsraten von ca. 6-20% und ein Progressionsarrest bei 40% der Patienten beobachtet. Für myxoide Liposarkome wurde mit Trabectedin eine Remissionsrate von 51% in einer retrospektiven Analyse beschrieben [2]. Ebenfalls wirksam beim Liposarkom können Dacarbazin [3, 4] und Gemcitabin [5, 6]. Für DTIC sind nach Versagen von Adriamycin/Ifosfamid Ansprechraten von 8-17% in älteren Studien beschrieben.

Publizierte Ergebnisse aktueller randomisierter Studien bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Arzneimittel bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkom**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Demetri, 2016 [7]	Lipo- oder Leiomyosarkom, nach Anthrazyklin und Ifosfamid	Dacarbazin	Trabectedin	518	6,9 vs 9,9 <sup>6</sup>  n. s. <sup>8</sup>	1,5 vs 4,2  0,55 <sup>7</sup>  p < 0,001	12,9 vs 12,4  0,87  n. s.
Schöffski, 2016 [8]	Lipo- oder Leiomyosarkom, nach mind. 2 Vortherapien, u. a. Anthrazyklin	Dacarbazin	Eribulin	452	4 vs 5  n. s.	2,6 vs 2,6  0,88  n. s.	11,5 vs 13,5  0,77  p = 0,0169
Dossier	Liposarkom	Dacarbazin	Eribulin	143		1,7 vs 2,9  0,52  p = 0,0015	8,4 vs 15,6  0,51  p = 0,0006

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup>n. s. – nicht signifikant;

Eribulin ist ein Inhibitor der Mikrotubulusbildung. Es gehört zu den Halichondrinen, einer ursprünglich aus Meeresschwämmen isolierten Substanzklasse. Aufgrund der Daten der Zulassungsstudie wurde Eribulin im Januar 2016 von der FDA und im Mai 2016 von der EMA für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Liposarkoms zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Eribulin

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapien eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n). Das ist sinnvoll und entspricht unseren Empfehlungen.

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 452 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Leiomyo- oder Liposarkom. Aus dieser Studie wurde die Gruppe der Patienten mit Liposarkom getrennt analysiert. Die daraus resultierenden Daten sind Grundlage der Zulassung. Switching vom Kontroll- in den Eribulin-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Zulassungsstudie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war statistisch signifikant länger in der Gesamtstudie. Bei den Liposarkom-Patienten wurde die Überlebenszeit fast verdoppelt (HR 0,51). Switching war in der Studie nicht vorgesehen. Die wirksamen Folgetherapien sind in den beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt.

Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Die Zulassungsstudie war nicht auf den Nachweis eines Unterschieds bei Liposarkom-Patienten angelegt.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) ist signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,52) bei den Liposarkom-Patienten, nicht in der Gesamtstudie.

##### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die objektive Ansprechrate bei Patienten mit Liposarkom wird im Dossier nicht aufgeführt.

##### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der EQ-5D-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war zu Beginn der Studie hoch mit einer Rücklaufquote von 95-98% nach dem ersten Zyklus und von 75-79% nach dem zweiten Zyklus. Danach sank die Rücklaufquote unter 50%. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

##### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 war im Eribulin- gegenüber dem Dacarbazin-Arm erhöht (63 vs 51%). Nach Korrektur für die längere Behandlungsdauer im Eribulin-Arm waren die Raten in den Behandlungsarmen gleich. Auch die Raten von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Studienarmen gleich.

Schwere Nebenwirkungen von Eribulin im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten mit Liposarkom auftraten, waren Neutropenie (27%) und Anämie (6%). Eine periphere Neuropathie im CTCAE Grad 3/4 trat bei 3% der Patienten auf, febrile Neutropenie bei 1%. Die Raten schwerer Nebenwirkungen liegen bei den Liposarkom-Patienten etwas niedriger als in den Studien zu Eribulin beim metastasierten Mammakarzinom.

## 5. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist kurz. Aus formalen Gründen wird der Dacarbazin-Kontrollarm als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Begründung ist die Gabe von Dacarbazin als Monotherapie. Gefordert wird eine Kombinationstherapie von Dacarbazin/Doxorubicin, entsprechend dem Text der (alten) Zulassung.

Dieses Vorgehen entspricht nicht mehr dem internationalen Standard. Studien zu Kombinationstherapien mit Dacarbazin und Doxorubicin wurden in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts auch in Deutschland mit großem Aufwand durchgeführt. Begrenzend waren vor allem die ausgeprägte Hämatotoxizität und Kardiomyopathien. Trotz supportiver Therapie mit Zytokinen wie G- und GM-CSF konnte auch in komplexen Schemata wie CYVADIC keine Überlegenheit gegenüber Monotherapien gezeigt werden. Die Kombination von Dacarbazin und Doxorubicin seit in der Zweitlinientherapie nicht mehr eingesetzt.

Dacarbazin oder Trabectedin sind als zweckmäßige Therapie geeignet. Die Dosierungen von Dacarbazin in der Zulassungsstudie sind für die Monotherapie angemessen.

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das metastasierte Liposarkom ist eine seltene Erkrankung. Eribulin führt bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Damit ist Eribulin die erste Substanz überhaupt, die zu einer Überlebenszeitverlängerung bei Patienten mit fortgeschrittenem Liposarkom in einem randomisierten Setting gegenüber einer wirksamen Substanz führt. Die objektive Remissionsrate unter Eribulin ist niedrig. Der Unterschied gegenüber dem Dacarbazin-Vergleichsarm ist vor allem auf eine längere Stabilisierung des Krankheitsbildes zurückzuführen.

Grundsätzlich ist die Selektion einer Subgruppe für eine Zulassung problematisch. Die Zulassungsstudie war nicht auf den Nachweis eines Unterschieds bei Liposarkom-Patienten angelegt. Auf der anderen Seite besteht bei Patienten mit metastasiertem Liposarkom ein großer ungedeckter Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsformen.

## 7. Literatur

1. van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al.: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17:150-157, 1999. [PMID: 10458228](#)
2. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al.: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8:595-602, 2007. [DOI:10.1016/S1470-2045\(07\)70175-4](#)
3. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT et al.: High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2:307-309, 1991. [PMID: 1868027](#)
4. Garcia Del Muro X, Fra J et al.: Randomized phase II study of dacarbazine plus gemcitabine versus DTIC alone in patients with advanced soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. *J Clin Oncol* 27: (suppl; abstr 10529), 2009.

[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=65&abstractID=34738](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=34738)

5. Hartmann JT, Oechsle K, Huober J et al.: An open label, non-comparative phase II study of gemcitabine as salvage treatment for patients with pretreated adult type soft tissue sarcoma. Invest New Drugs 24:249-253, 2006. DOI: [10.1007/s10637-005-3537-1](https://doi.org/10.1007/s10637-005-3537-1)
6. Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al.: Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol Jul 1;25(19):2755-63, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.4117](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4117) Erratum in: J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3790
7. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al.: Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol 34:786-793, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.4734](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4734)
8. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al.: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 387:1629-1637, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover) und Prof. Dr. Bernd Kasper (Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Mannheim) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand