



(19427) HALAVEN, Eisai Pharma AG

Injektionslösung, Vial 1mg/2ml

Erweiterung der Limitierung von (19427) HALAVEN per 1. Februar 2017

1 Zulassung Swissmedic

HALAVEN wurde von Swissmedic per 19. Dezember 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Halaven ist indiziert

- als Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2 negativem Mammakarzinom nach Versagen einer Chemotherapie im fortgeschrittenem Stadium. Patienten sollten zuvor ein Anthrazyklin und ein Taxan erhalten haben, es sei denn die Behandlung war ungeeignet.
- für die Behandlung des inoperablen Liposarkoms bei Progression nach einer Chemotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium bei Erwachsenen. Patienten sollten zwei vorhergehende Chemotherapien erhalten haben, davon sollte eines ein Anthrazyklin sein, es sei denn diese Behandlung ist ungeeignet.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Halaven (Eribulin-Mesilat) war bisher zur Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2 negativem Mammakarzinom nach Versagen einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium bei Patienten, welche zuvor ein Anthrazyklin und ein Taxan erhalten haben, zugelassen.

Die Wirksamkeit von Halaven zur Monotherapie konnte in der Subgruppe der Patienten mit Liposarkom mit nachfolgender Publikation gezeigt werden.

Studie 1, (Study 309): Schöffski P et al, Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial, in: Lancet, 2016 Apr 16: 387 (10028): 1629-37

In dieser randomisierten, offenen (weder patienten- noch prüferarztverblindeten) Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei erwachsenen Patienten mit intermediär oder hochgradig fortgeschrittenem (locally recurrent, locally advanced und/oder metastasierend) Liposarkom oder Leiomyosarkom, welche mindestens zwei vorangehende systemische Therapien (einschliesslich eines Anthrazyklins) gegen die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, wurde Eribulin in einer Dosierung von 1.4mg/m² an Tag 1 und Tag 8 des 21-tägigen Zyklus versus Dacarbazin in einer Dosierung von 850mg/m² oder 1000mg/m² oder 1200mg/m² an Tag 1 des 21-tägigen Zyklus verglichen.

Im primären Endpunkt konnte das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Vergleich zu Dacarbazin um 2 Monate von 11.5 auf 13.5 Monate verlängert werden. Dieser Effekt wurde mit einer medianen Therapiedauer von 3 Zyklen erzielt. In der Subgruppe der Patienten, welche an Liposarkom litten, konnte das mediane OS im Vergleich zu Dacarbazin von 8.4 Monate auf 15.6 Monate verlängert werden (post-hoc-Analyse). In der Subgruppe der Patienten mit Leiomyosarkom konnte mit Eribulin keine Verbesserung bezüglich OS im Vergleich zu Dacarbazin festgestellt werden.

In den sekundären Endpunkten wie progressionsfreies Überleben (PFS), Anzahl Patienten ohne Progression nach 12 Wochen, Anteil der Patienten mit klinischem Nutzen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin festgestellt werden.

Sicherheit

Fatal (tödliche) SAE (serious adverse events) sind in der Studie 309 im Eribulin-Arm häufiger aufgetreten als im Dacarbazin-Arm (4.4 vs. 1.3%, n=10 vs. 3). TEAE (treatment-emergent adverse event)-bedingte Dosisanpassungen und Therapieabbrüche traten ebenfalls häufiger auf im Eribulin-Arm.

Der Anteil an Patienten mit \geq Grad 3 Toxizität liegt in der Studie 309 rund 10% höher im Eribulin-Arm als im Dacarbazin-Arm. Das entspricht den rund 10% höheren hämatologischen Grad 3-Events im Eribulin-Arm im Vergleich zum Dacarbazin-Arm. \geq Grad 3 Infektionen sind rund 2mal so häufig im Eribulin-Arm aufgetreten als im Dacarbazin-Arm (10% vs. 5%). \geq Grad 3 periphere Neuropathien traten häufiger auf im Eribulin-Arm als im Dacarbazin-Arm (3.1% vs. 0.4%). Schwere Anämien und Thrombozytopenien sind häufiger aufgetreten im Dacarbazin-Arm.

Bei den aufgetretenen AE handelt es sich um bereits bekannte und in der Fachinformation von Halaven abgebildete AE.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

In Deutschland werden zwar zusätzlich Vials zu 1.5mg/3ml angeboten, ebenso wie (Sammel-)Packungen mit 6 Vials zu 1mg/2ml. Um Dosisanpassungen gemäss Fachinformation vornehmen zu können, wäre das Anbieten von Vials zu 0.5mg/1ml wünschenswert. Angesichts der zu erwartenden, sehr tiefen Patientenfallzahlen verzichtet das BAG darauf, die Einführung von weiteren Packungsgrössen wie Vials zu 0.5mg/1ml oder Vials zu 1.5mg/3ml für die beantragte Änderung der Limitation zu fordern.

Medizinischer Bedarf

Ein medizinischer Bedarf ist insofern gegeben, als bei Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom das mediane Gesamtüberleben bei \leq 1 Jahr liegt bei gleichzeitig fehlenden wirksamen Behandlungen, die die Lebenserwartung erheblich zu verlängern vermögen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Halaven ist indiziert
 - *als Monotherapie für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem HER2 negativem Mammakarzinom nach Versagen einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium. Patienten sollten zuvor ein Anthrazyklin und ein Taxan erhalten haben, es sei denn diese Behandlung war ungeeignet.*
 - *zur Monotherapie des inoperablen Liposarkoms bei Progression nach Chemotherapie im fortgeschrittenem oder metastasierenden Stadium bei Erwachsenen. Patienten sollten zwei vorhergehende Chemotherapien erhalten haben, davon sollte eine eine Anthrazyklin-enthaltende Chemotherapie sein, es sei denn diese Behandlung ist ungeeignet.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Yondelis und Dacin
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgendem Preis:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Injektionslösung, Vial 1mg/2ml	Fr. 425.62	Fr. 505.00