

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Eribulin, Nr. 116, A11-26, Version 1.0, 30.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>Bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs ist der Therapieansatz palliativ und verfolgt folgende Ziele: Erhalt oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verlängerung des Überlebens. Entscheidend für die individuelle Therapieauswahl sind Erkrankungsfaktoren (krankheitsfreies Intervall, vorausgegangene Therapien und Ansprechen auf diese Therapien, Hormonrezeptor- und HER2-Status, Krankheitsausdehnung und Dringlichkeit rascher Therapiewirkung) sowie Patientenfaktoren (Alter, Menopausenstatus, Allgemeinzustand, Komorbidität, sozioökonomische und psychologische Faktoren und Patientenwunsch) (1). Eine systemische Chemotherapie kommt zum Einsatz, wenn eine endokrine Behandlung nicht oder nicht mehr wirksam ist (1). Bei Notwendigkeit, die Tumorerkrankung rasch zu kontrollieren, ist eine Kombinationstherapie zu erwägen. Für die Mehrzahl der Patientinnen wird jedoch der sequentielle Einsatz von einzelnen Zytostatika (Monotherapie) bzw. antihormonell wirksamen Arzneimitteln bevorzugt (1;2). Die NCCN-Guidelines empfehlen für den Einsatz bei Monotherapien Anthrazykline, Taxane, Capecitabin, Gemcitabin sowie die Tubulininhibitoren Vinorelbin und Eribulin; als weitere Wirkstoffe werden Cyclophosphamid, Mitoxantron, Cisplatin, Etoposid, Vinblastin und 5-Fluorouracil (5-FU) als Dauerinfusion genannt (3). Die NICE-Guideline empfiehlt den Einsatz von Anthrazyklinen, ansonsten Docetaxel bei Anthrazyklin-Vorbehandlung oder Kontraindikation gegen Anthrazykline. Als</p>	

	<p>Zweit- bzw. Drittlinientherapie werden Vinorelbin oder Capecitabin empfohlen (2). Es gibt jedoch nur wenige Daten aus vergleichenden klinischen Studien zur Bewertung des Nutzens einer Chemotherapie in Dritt-, Viertlinientherapien etc. Jenseits einer Drittlinientherapie konnte bislang kein patientenrelevanter Nutzen für Zytostatika oder antihormonell wirksame Arzneimittel belegt werden (4;5).</p>	
--	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, 2.7.2.1, Seiten 25, 26	Arzneimittel- kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nachvollziehbar: Nach Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen ist eine Monotherapie mit Capecitabin/ [5-FU] oder Vinorelbin eine sinnvolle Option. In Einzelfällen kann auch eine erneute Therapie mit Taxanen oder Anthrazyklinen (ggf. liposomales und pegyliertes Doxorubicin) angemessen sein.</p> <p>Methodisch ist die Vorgehensweise allerdings problematisch: Einen Vergleichsarm mit unterschiedlichen Therapien einerseits zu akzeptieren, andererseits diese unterschiedlichen Vergleichsarme als Basis einer nicht geplanten und daher in der Fallzahlschätzung nicht berücksichtigten Subgruppenanalyse zu benutzen, ist eine Maßnahme, die die Power der Studie vermindert und ein negatives Ergebnis impliziert. Hinzu kommt, dass diese Subgruppen nicht streng definiert sind, wie</p>	

		z. B. „Patienten, die für Anthrazyklin oder Taxan geeignet sind“.	
IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seiten 14–19		<p><u>Berücksichtigte Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben (OS)</u> <p>Der in der Zulassungsstudie geprüfte Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die um 2,5 Monate längere OS ist statistisch signifikant und für den Patienten relevant.</p> <p>Der daraus abgeleitete Zusatznutzen nur für „Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können“ ist nur anhand der zurzeit verwendeten Operationalisierung des Zusatznutzens korrekt. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die negativen Effekte, zu denen keine Daten zu den Teilpopulationen vorlagen, nicht einbezogen wurden. Vergleichende Daten zu unerwünschten Wirkungen des Schweregrads 4 (nach CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) liegen vor, wie zum Beispiel zu Neutropenien, die bezogen auf die Gesamtpopulation bei 24 % der Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und bei 7 % in der Kontrollgruppe auftraten. Obwohl diese Daten zu den Teilpopulationen fehlen, reicht die Bewertung „Zusammenfassend lässt sich ein größerer Schaden von Eribulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausschließen.“ nicht aus.</p>	

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seite 18</p> <p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seiten 18, 19, Tabelle 9</p>		<p>Dieses methodische Vorgehen kann zu einer fehlerhaften Bewertung des Schadenspotenzials und damit der Nutzen-Schadensbewertung sowie letztlich der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens eines neu zugelassenen Wirkstoffs führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Lebensqualität</u> <p>Die EMBRACE-Studie hat die Lebensqualität der eingeschlossenen Patientinnen nicht untersucht. Angesichts der palliativen Zielsetzung der medikamentösen Therapie, den intensiven Vorbehandlungen und der Bedeutung der Lebensqualität bei malignen Erkrankungen mit sehr begrenzter Lebenserwartung ist dies nicht nachvollziehbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen</u> <p>Die Abwägung von Nutzen und Schaden bzw. Risiken nur anhand einer einzigen Studie (EMBRACE) führt zu einer geringen Ergebnissicherheit hinsichtlich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Angesichts der darin beobachteten hohen Rate schwerer unerwünschter Wirkungen (CTCAE-Grad 4) versus der Vergleichstherapie und der ungeklärten Aspekte der Pharmakokinetik von Eribulin und deren mögliche Folgen (u. a. Arzneimittelinteraktionen, Arrhythmien) (6) sollte das Ausmaß der Schäden bzw. Risiken von</p>	
---	--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, 2.5.1, Tabelle 10, Seite 21</p>		<p>Eribulin in weiteren klinischen Studien untersucht und Daten zeitnah vorgelegt werden.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ist aufzufordern, zeitnah weitere klinische Studien vorzulegen, um die Ergebnissicherheit für Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu erhöhen. <p><u>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</u></p> <p>Der formalen Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie der Prüfung der Vollständigkeit hinsichtlich der für die Bewertung relevanter Nutzen- und Schadensaspekte eingeschlossenen Endpunkte durch das IQWiG kann gefolgt werden (7).</p> <p>Das breite Spektrum unerwünschter Wirkungen von Eribulin wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie, • Anämie, • Thrombozytopenie, • Asthenie und Ermüdung und • periphere Neuropathie <p>stellen ein erhebliches Schadenspotenzial dar. Auch wenn Daten zu den negativen Effekten in den Teil-</p>	
---	--	---	--

<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, 2.5., Seiten 20–23</p> <p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung, Seite 17</p>		<p>populationen nicht vorliegen, sollte Eribulin mit „nicht belegter Zusatznutzen“ eingestuft werden. Ein Zusatznutzen kann auch nicht über eine Aussage zur Lebensqualität belegt werden, da entsprechende Untersuchungsergebnisse fehlen.</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich des OS nur für den a priori festgelegten Auswertungszeitpunkt nach 411 Todesfällen ist belastbar. Der Zeitpunkt ist adäquat. Der post hoc ergänzte späte Auswertungszeitpunkt nach 75 % Todesfällen ist methodisch nachrangig und sachlich nicht plausibel, da sich die Überlebenskurven in einem Patientenkollektiv mit palliativer Zielsetzung im späten Verlauf zwangsläufig annähern. Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds des OS zu diesem willkürlich festgesetzten Zeitpunkt lässt keine Aussage zum Zusatznutzen von Eribulin zu.</p> <p>Die Bewertung des Nutzens anhand einer nicht a priori geplanten Subgruppenanalyse entspricht nicht den methodologischen Anforderungen. Auch eine positive Bewertung in einer nachträglich durchgeführten Subgruppenanalyse wäre nicht akzeptabel, um einen Nutzen zu begründen. Dies wird auch durch die Tatsache einer schon prospektiv geplanten Gruppenbildung nicht ausreichend legitimiert.</p> <p>Den Zusatznutzen nach Vorhandensein oder Fehlen einer Option zur Reexposition mit Taxanen oder Anthra-</p>	
---	--	--	--

<p>Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A: Seite 80</p>		<p>zyklischen getrennt zu bewerten, ist problematisch. Aus den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, dass eine Zuteilung zur Capecitabin- oder Vinorelbinegruppe die Möglichkeit einer Taxan- oder Anthrazyklintherapie ausschließt.</p> <p>Auch ist es problematisch, Patientinnen, die Anthrazykline oder Taxane als Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) bekommen haben oder bekommen hätten (Eribulin-Gruppe), als diejenigen zu definieren, die zur Gruppe "Rethherapie mit Taxan/Anthrazyklin geeignet" gehören. Die Kriterien, nach denen die behandelnden Ärzte die Therapieentscheidung gefällt haben, sind nicht klar und einheitlich definiert.</p> <p>Diese nicht geplante Post-hoc-Subgruppenanalyse lässt somit nur eine Hypothesenbildung zu.</p> <p>Eine Auswertung der Studie nach dem Ausmaß der Vorbehandlung fehlt. Die Anzahl der Vortherapien differiert aber erheblich zwischen 1 und ≥ 6, wobei jeweils über 20(-30) % 3, 4 oder 5 Vortherapien hatten (vgl. Table 1, Cortes et al. 2011 (8)); ein erheblicher Teil der Patientinnen war somit mehrfach vorbehandelt. Möglicherweise ließen sich daraus Subgruppen ableiten, die es ermöglicht hätten, den Zusatznutzen von Eribulin eindeutiger festzulegen (Subgruppenanalyse nur zwischen ≤ 3 vs. > 3 Vortherapien).</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung, Seiten 30–32</p>		<p><u>Studiendesign und Population</u></p> <p>Die EMBRACE-Studie war als Zulassungsstudie ausschließlich zum Nachweis der Wirksamkeit von Eribulin in der jetzt zugelassenen Indikation konzipiert.</p>	

		<p>Es sind aber dringend weitergehende Studien erforderlich, die mit <u>ausreichender Fallzahl</u> die Wirksamkeit von Eribulin im Vergleich z. B. zu Capecitabin, Vinorelbin oder 5-FU evaluieren. Wichtig wäre auch die Evaluation einer Gruppe von Patientinnen, die mit Anthrazyklinen, Taxanen und Capecitabin vorbehandelt sind.</p> <p>Es wäre wünschenswert gewesen, in der Studie die therapieinduzierten Nebenwirkungen von Eribulin und der Vergleichstherapien zu erfassen. Durch den TWIST-Score (time without symptoms and therapy induced toxicity (9)) z. B. könnten sie quantitativ erfasst und vergleichbar dargestellt werden. Dieses Vorgehen würde eine valide Nutzen-Schadensbewertung auf einem höheren Niveau ermöglichen.</p> <p>Zudem fehlt eine Auswertung des OS, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der unerwünschten Wirkungen in Untergruppen in Abhängigkeit von der Vorbehandlung. Hierzu ist auch auf die deutlichen Unterschiede im OS in der Untergruppe der Taxan-refraktären versus der nicht Taxan-refraktären Patientinnen (Hazard Ratio [HR] 0,73; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,56–0,96) (6) hinzuweisen. Des Weiteren fehlen Daten zur Untersuchung der Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus (Östrogen-/Progesteron-Rezeptoren, HER2-Status) (10).</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzen- bewertung Seite 38 Abs. 5, Seite 39 Abs. 1</p>		<p><u>Prävalenz und Inzidenz</u></p> <p>Die Schätzung der Zahl betroffener Patientinnen anhand der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein ist methodisch problematisch, da dieses Daten aus dem Initialstadium der Erkrankung enthält (Erstdiagnose): Die Patientinnen erfüllen aber bei der Erstdiagnose im</p>	

		überwiegenden Fall nicht die Kriterien der in der Studie untersuchten Gruppe, sondern erst im Fortschreiten ihrer Erkrankung.	
		<p>Fazit</p> <p>Hinsichtlich der Nutzenbewertung von Eribulin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, sieht das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Auf Basis der methodischen Festlegungen ist dieser Bewertung zuzustimmen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur

1. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A et al.: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 Suppl 6: vi25-vi30.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 81 developed by the National Collaborating Centre for Cancer. London, Februar 2009.
3. Carlson R, Allred D, Anderson B et al.: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2012): <http://www.nccn.com>. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Fort Washington, 20. Januar 2012.
4. Cardoso F, Di LA, Lohrisch C et al.: Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades? Ann Oncol 2002; 13: 197-207.
5. Lin NU, Burstein HJ: EMBRACE, eribulin, and new realities of advanced breast cancer. Lancet 2011; 377: 878-880.
6. EMA: Halaven (eribulin): European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002084/WC500105115.pdf. EMA/514195/2011. Stand: 11. April 2011.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Auftrag: A10-05, Version: 1.1; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80. Stand: 21. November 2011.
8. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377: 914-923.
9. Sherrill B, Dileo A, Amonkar M et al.: A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis comparing lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone for first time line metastatic breast cancer (MBC) in HER2 + patients. Cancer Res 2009; 69 (2 Suppl): Abstract nr 4090.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment, HTA-Zentrum Bremen: Horizon Scanning in Oncology. Eribulin (Halaven®) as third- or late-line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer: http://eprints.hta.lbg.ac.at/927/1/DSD_HSO_Nr.18.pdf. DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 018. Wien; Stand: Juni 2011.