

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Februar 2012

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Cabazitaxel

IQWiG Bericht Nr. 114, veröffentlicht am 16. Januar 2012

Vorgangsnummer 2011-04-15-D-003

Zusammenfassung

Einleitung

Stand des Wissens

Dossier und Bewertung von Cabazitaxel

Dossier des Herstellers

Wahl der Endpunkte

Gewichtung verschiedener Endpunkte

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Altersgrenzen

Quantifizierung des Nutzens

Methodik

Schlussfolgerungen

Zusammenfassung

Der Bericht zur Therapie mit Cabazitaxel bei Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie ist die zweite Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der IQWiG Bericht sieht Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Männer im Alter von mindestens 65 Jahren, die für eine Docetaxel Retherapie nicht infrage kommen.

Die methodische Bewertung durch das IQWiG ist sorgfältig durchgeführt. Allerdings sind uns einige Punkte bei den Rahmenbedingungen aufgefallen, die die Gesamtbewertung erheblich beeinträchtigen.

Einleitung

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 sieht eine Bewertung des Nutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des zweiten Dossiers für ein onkologisches Präparat beauftragt. Gegenstand der Bewertung ist Cabazitaxel, eine Weiterentwicklung aus der Gruppe der Taxane (Paclitaxel, Docetaxel). Cabazitaxel (Jevtana®) ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, welche mit einem Docetaxel-haltigen Therapieschema vorbehandelt sind. Cabazitaxel wird intravenös appliziert.

Stand des Wissens

Seit 2004 gilt die Chemotherapie mit Docetaxel in dreiwöchentlicher Gabe als Standard bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. In zwei zeitgleich publizierten Studien wurde die Verlängerung der Überlebenszeit um 1,9 bzw. 2,4 Monate gezeigt [Tannock 2004, Petrylak 2004]. Vergleichstherapie war Mitoxantron mit oder ohne Estramustin. Die Weiterentwicklung der Erstlinientherapie mit neuen Substanzen war bisher nicht erfolgreich. In Kombination mit Docetaxel verbesserte der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab zwar die Remissionsrate und das progressionsfreie Überleben, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit [Kelly 2010]. Die Kombination von Docetaxel mit der Vitamin D₃ Substanz Calcitriol verkürzte die mittlere Überlebenszeit sogar um 2,4 Monate [Scher 2011].

Im Rezidiv nach Docetaxel-Therapie gab es bisher keine empfohlene Standardtherapie [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Zugelassene Medikamente der Chemotherapie sind Docetaxel, Estramustin und Mitoxantron. Effektiv sind auch Steroide. Sie senken den PSA-Wert und haben einen positiven Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Das orale Platinderivat Satraplatin hat einen positiven Einfluss auf Schmerzen, verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit um 1,4 Wochen, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit und wurde nicht als Medikament zugelassen [Sternberg 2009].

Die Situation für die Behandlung von Patienten in Docetaxel-Rezidiv bzw. -Refraktarität hat sich seit 2010 positiv verändert. Zunächst wurden die Daten zum Taxan-Derivat Cabazitaxel publiziert [De Bono 2010]. Sie zeigten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,4 (12,7 auf 15,1) Monate im Vergleich zu Mitoxantron. Kritische Nebenwirkung von Cabazitaxel ist die Neutropenie bei diesen zytostatisch vorbehandelten Patienten. In der Zulassungsstudie entwickelten 82 % der Patienten eine Neutropenie $\geq$ Grad 3, 8 % eine febrile Neutropenie. 2 % der Patienten starben an Neutropenie-bedingten Komplikationen.

Neben den Taxanen wurde auch die antihormonelle Therapie für Patienten nach Docetaxel-Therapie weiterentwickelt. Die im Mai 2011 publizierten Daten zum CYP17-Inhibitor

Abirateron zeigten eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo [De Bono 2011]. Im November 2011 wurde die AFFIRM Studie abgebrochen. Die Zwischenanalyse zeigt eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Therapie mit dem Androgenrezeptor-Antagonisten MDV3100 um 4,8 (13,6 auf 18,4) Monate im Vergleich zu Placebo. Die Daten sind noch nicht voll publiziert.

Dossier und Bewertung von Cabazitaxel

1. Dossier des Herstellers

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der TROPIC Studie [De Bono, 2010]. In dieser großen randomisierten Studie wurde Cabazitaxel bei Patienten in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand ($\text{ECOG} \leq 2$) bei progredienter Erkrankung nach oder unter Docetaxel-Therapie getestet. Das Design sah eine 1:1 Randomisation für Verum oder Kontrolle vor. Als Kontrolle wurde Mitoxantron gewählt. Mitoxantron war auch die Vergleichssubstanz in den Docetaxel-Zulassungsstudien gewesen. In zwei randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Mitoxantron hatte sich ein positiver Einfluss auf Schmerzen und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt, keine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [Tannock, 1996; Kantoff, 1999]. Mitoxantron ist für die Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms zugelassen. Die TROPIC Studie wurde hochrangig publiziert.

Es ist außerordentlich bedauerlich, dass seitens des Herstellers nur Daten einer einzigen randomisierten Studie vorliegen. Erfahrungen der Vergangenheit zeigen, dass identisch angelegte Studien bei onkologischen Patienten nicht zu deckungsgleichen Ergebnissen führen. Ebenfalls bedauerlich ist, dass die Gruppe der jüngeren Patienten (< 65 Jahre) zahlenmäßig relativ klein und damit eine statistisch belastbare Aussage erschwert ist.

2. Wahl der Endpunkte

Als überragender Endpunkt für die Frühe Nutzenwertung war das Gesamtüberleben festgelegt worden. Zum Zeitpunkt der Durchführung der TROPIC Studie bestand die für den Statistiker ‚glückliche‘ Situation, dass es für die jeweils nachfolgende Therapie keine Medikamente mit der Chance auf eine weitere signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gab. Dadurch wurde der Parameter der Überlebenszeit nicht verzerrt. Wenn hoch wirksame Nachfolgetherapien ausgewählt worden wären, so wäre ein vorhandener Effekt verdeckt worden.

Die Überlebenszeit kann nicht der einzig sinnvolle Therapieparameter in der Zweitlinientherapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms sein. Die Behandlung mit Cabazitaxel hat keinen signifikanten Vorteil bei der Behandlung von Schmerzen oder in der Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen [De Bono, 2011]. Im jetzigen Bewertungsmaßstab des IQWiG wäre es denkbar, dass Cabazitaxel der höchstmögliche Nutzen aufgrund der Überlebenszeitsverlängerung um einige Monaten attestiert wird, ohne Verbesserung der für den Patienten vielleicht am stärksten belastenden Symptomatik!

3. Gewichtung verschiedener Endpunkte

Bei der Bewertung von Cabazitaxel wurde erstmalig eine gewichtete Bewertung verschiedener Endpunkte bei einem onkologischen Präparat durchgeführt. Dem erheblichen Zusatznutzen bei der Überlebenszeit stehen beträchtliche bzw. erhebliche Nebenwirkungen der Therapie gegenüber. Wertung des IQWiG: „In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit. Auf beiden Seiten wird das Ausmaß

‚erheblich‘ erreicht. Aufgrund des dem Zusatznutzen gegenüberstehenden Hinweises auf einen erheblich größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen, das Ausmaß des Zusatznutzens zu mindern (erheblich zu beträchtlich).“

Ein solches Vorgehen ‚aus Sicht des Instituts‘ ist intuitiv zwar nachvollziehbar, wird aber dem Anspruch einer methodisch sauberen und wissenschaftlich fundierten Nutzenbewertung nicht gerecht.

4. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Cabazitaxel mit zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu vergleichen. Die eine ist Best Supportive Care, für die andere wurde eine Docetaxel-Rethherapie-Population eingeführt. Gemeint ist eine Gruppe von Patienten, die eine erneute Therapie mit Docetaxel erhalten soll. Definiert sind sie als Patienten, für die „eine solche Therapie noch infrage kommt“.

In der TROPIC Studie wurde Cabazitaxel + Prednison mit Mitoxantron + Prednison verglichen. Wie oben ausgeführt, entspricht dies dem Stand des Wissens. Alternativ wäre auch Best Supportive Care ohne Chemotherapie in Frage gekommen. Für keines der in Deutschland bisher zugelassenen Medikamente der Post-Docetaxel-Therapie gab es Daten für eine Verlängerung der Überlebenszeit. Die erneute Behandlung mit Docetaxel ist eine von mehreren Therapieoptionen, sie ist aber kein Standard. Das vom G-BA definierte Kriterium „Patienten, für die eine solche Therapie noch infrage kommt“ ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar. Diese Patienten sind weder klinisch noch als Population wissenschaftlich definiert. Die bisher publizierten Daten erlauben keine Definition, die den Kriterien Evidenz-basierter Medizin gerecht wird.

Das IQWiG nimmt dieses Problem in seiner Bewertung wahr und stellte zudem in der Bewertung von Abirateron zum selben Thema fest, dass es nicht in der Lage ist, die in diesem Zusammenhang kritische Definition eines Schwellenwerts (Auftreten eines Progresses nach Docetaxel innerhalb von 30, 60, 90, >90 Tagen?) zu liefern (Bericht 112; 2.7.1). Es verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Aus Sicht von in Klinik und Praxis tätiger Ärzte ist hier anzumerken, dass die Einführung einer solchen Population ohne Angabe „einer Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Rethherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt“ im klinischen Alltag unbrauchbar und auch für die betroffenen Patienten nicht nachvollziehbar ist.

Best Supportive Care ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung postulierte Docetaxel-Rethherapie-Population ist derzeit so wenig definiert und evaluiert, dass erhebliche Zweifel an ihrer Zweckmäßigkeit als Vergleichstherapie bestehen.

5. Altersgrenzen

Zusätzlich zur Aufsplitterung der Patientengruppe in unterschiedliche und unterschiedlich zweckmäßige Vergleichsgruppen wurde eine zusätzliche Altersgrenze bewertet. Beim Cabazitaxel führt das dazu, dass nur für Patienten ≥ 65 Jahren ein quantifizierbarer Nutzen gefunden wird.

Die Altersgrenze ist willkürlich. Aus der Auswertung medikamentöser Therapie bei anderen onkologischen Erkrankungen wissen wir, dass sich das Therapieansprechen in Altersdekaden ändert. Eine Grenze bei 65 Jahren ist willkürlich.

Darüber hinaus haben wir in der Onkologie (mühsam) gelernt, dass Allgemeinzustand und – besser definiert - Elemente geriatrischer Scores wichtiger als das chronologische Alter sind. Hinter diese Erkenntnisse sollten wir jetzt nicht zurückgehen.

6. Quantifizierung des Nutzens

Nach der Arzneimittel-Nutzungsbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 erfolgt die Quantifizierung des Nutzens in vorgegebenen Kategorien. Im Zusammenhang dieses Berichtes relevant sind die Kategorien erheblich, beträchtlich und gering.

Für die Nutzenbewertung aufgrund dieser Kategorisierung fehlen wissenschaftlich fundierte Definitionen. In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor finden sich Ansätze des IQWiG zu einer Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auf Endpunktebene (Bericht 96 vom 29. 9. 2011, Anhang A). Bei der Mortalität wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von $\leq 0,5$ festgelegt. Als Referenz für diese Definition wird eine große Auswertung onkologischer Studien aus dem Jahre 2008 herangezogen [Djulgovic 2008]. In dieser Arbeit wurde der Terminus ‚breakthrough interventions‘ verwandt, wohl dem Begriff ‚erheblicher Nutzen‘ im deutschen Gesetz gleichzusetzen. Als Definition steht dort: “This (breakthrough interventions) was arbitrarily defined as interventions judged by the original researchers to be so beneficial that they should immediately become the new standard of care or that had an effect size so large that they reduced the death rate by 50% or more (ie, the HR for death was 0.5 or less).” In 116 der in dieser Auswertung eingeschlossenen 614 RCTs werteten die Autoren ihre Ergebnisse als ‚breakthrough interventions‘ (15 %), bei 12 der 614 (2 %) war das Kriterium einer Reduktion der Mortalität um mehr als 50 % erreicht.

Für das Kriterium ‚beträchtlich‘ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von $\leq 0,83$, für das Kriterium ‚gering‘ jede statistische Verlängerung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,05$ festgelegt. Bei anderen Endpunkten wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von $\leq 0,17$, für das Kriterium ‚beträchtlich‘ ein relatives Risiko von $\leq 0,67$ festgelegt.

Aufgrund der rein statistisch gefassten Definition der Kriterien an den Obergrenzen der Konfidenzintervalle entstehen folgende Bewertungen:

<u>Substanz</u>	<u>Patienten</u>	<u>Verlängerung der Überlebenszeit</u>	<u>IQWiG Nutzenbewertung</u>
Cabazitaxel	≥ 65 Jahre	2,6 Monate	erheblich
Abirateron	alle	4,6 Monate	beträchtlich

7. Methodische Bewertung durch das IQWiG

Der IQWiG Bericht ist umfangreich, auch umfassend im gesteckten Rahmen. Der Bericht identifiziert die relevanten Studien, charakterisiert die eingeschlossene Patientenpopulation

und analysiert das Verzerrungspotenzial. Die Nutzenbewertung berücksichtigt die Endpunkte Mortalität, Morbidität Lebensqualität, Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen

- Die Nutzenbewertung beruht nur auf der Auswertung einer einzigen Phase III Studie.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Das ist in einer hoch palliativen Therapiesituation nicht ausreichend. Die Bewertung anderer, Patienten-relevanter Endpunkte fehlt.
- In der Nutzenbewertung wird Überleben versus unerwünschte Ereignisse gewichtet. Die Kriterien für die Gewichtung sind nicht transparent.
- Das Konstrukt der Docetaxel-Retherapie sollte zurückgenommen werden. Diese Subpopulation stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.
- Eine zusätzliche Bewertung von willkürlich definierten Altersgruppen ist nicht sinnvoll. Diese Kategorisierung entspricht nicht dem Stand des Wissens in der Onkologie.
- Kurzfristig sollten belastbare Kriterien für eine Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens und für die angemessene Berücksichtigung unterschiedlicher Studienendpunkte in Abhängigkeit von Krankheitsbild und –stadium erarbeitet werden.
- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt.

Literatur

- AWMF S3 Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.00 – September 2009; Aktualisierung Version 2.0 – 2012
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154, 2010
- De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
- Djulbegovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168:632-642, 2008
- Fizazi K, Scher HI, Molina A et al.: Final Overall Survival (OS) Analysis of COU-AA-301, a Phase 3 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Pretreated With Docetaxel. *ECCO 2011*, Abstract 7.000, 2011
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 17:2506-2513, 1999
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone,

and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): survival results of CALGB 90401, J Clin Oncol 28:18s, LBA4511, 2010

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al.: Docetaxel and estramustin compared to mitoxantrone and prednisone advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004

Scher HI, Jia X, Chi K et al.: Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 16:2191-2198, 2011

Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al.: Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol 27:5431-5438, 2009

Tannock IF, Osoba D, Stöckler MR et al.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 14:1756-1764, 1996

Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit dem AK Prostatakarzinom der DGHO (Sprecher Dr. R. M. Schaefer, Bonn), Prof. Dr. C. Bokemeyer und PD Dr. Dr. F. Honecker (beide UKE Hamburg) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister