

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Januar 2012

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

Abirateronacetat

**IQWiG Bericht Nr. 112, veröffentlicht am 2. Januar 2012
Verfahren 2011-10-01-D-023**

Zusammenfassung

Der Bericht zur Therapie mit Abirateron bei Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie ist die erste Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Während die methodische Bewertung durch das IQWiG sorgfältig durchgeführt ist und die statistischen Auswertungen nachvollziehbar sind, weisen die Rahmenbedingungen Defizite auf. Unsere wesentlichen Kritikpunkte sind:

- Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Medikament ist Best Supportive Care. Die Docetaxel-Retherapie ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Operationalisierung der Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ ist wissenschaftlich nicht fundiert und erlaubt keine mit klinischen Entscheidungen kompatible Trennung der Kategorien.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Für die meisten Patienten ist in einer hoch palliativen Therapiesituation die Lebensqualität mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.

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 ersten Dossiers für ein onkologisches Präparat beauftragt. Gegenstand der Bewertung ist Abirateronacetat, ein Medikament der antihormonellen Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom. Abirateronacetat (Zytiga®) ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist. Abirateronacetat wird oral in Kombination mit niedrigdosiertem Prednison oder Prednisolon 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]. Für alternativ eingesetzte Substanzen der antihormonellen Therapie wie Östrogene, Aminoglutethimid oder den CYP17-Inhibitor Ketoconazol fehlen überzeugende Wirksamkeitsnachweise, für letztgenannte Substanz zudem die Zulassung. 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 Datenlage 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. Im Mai 2011 wurden die Daten zum CYP17-Inhibitor Abirateron veröffentlicht. Abirateron verlängert die Gesamtüberlebenszeit um 3,9 (10,9 auf 14,8) Monate im Vergleich zu Placebo. Es hat auch einen positiven Einfluss auf Schmerzen und den Bedarf an Schmerztherapie. 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 Abirateron

1. Dossier des Herstellers

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der COU-AA-301 Studie [De Bono, 2011]. In dieser großen randomisierten Studie wurde Abirateron bei Patienten in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \leq 2) nach Versagen von Docetaxel in einem 2:1 Design randomisiert für Verum oder Placebo. Konzeption und Durchführung der Studie sind korrekt, die 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. Das Fehlen von Bestätigungsstudien ist auch den politischen Rahmenbedingungen in Deutschland und in Europa anzulasten. Die Clinical Trials Directive 2001/20/EC der Europäischen Union und die 12. AMG-Novelle von 2004 haben die Durchführung klinischer Studien massiv erschwert. Die Auswirkungen zeigen sich bereits bei der fehlenden Verfügbarkeit von Daten aus Studien, die die Grundlage für Entscheidungen der Evidenz-basierten Medizin bilden.

Die Nutzenbewertung von Abirateron beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.

2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem gesetzlichen Auftrag ist für die Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese Vergleichstherapie 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, Abirateron mit zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu vergleichen. Die eine ist Best Supportive Care, für die andere wurde eine Docetaxel-Retherapie-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 COU-AA-301 Studie wurde Abirateron + Prednison mit Placebo + Prednison verglichen. Wie oben ausgeführt, entspricht dies dem Stand des Wissens. Für keines der in Deutschland bisher zugelassenen Medikamente der Post-Docetaxel-Therapie gab es Daten für eine Verlängerung der Überlebenszeit. In der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel wurde Mitoxantron, in der MDV3100-Studie wurde Placebo als Vergleich gewählt. Die Wiederbehandlung 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 stellt zudem 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 (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 Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt“ (Zitat Bericht zur Nutzenbewertung 112, S. 27) 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-Retherapie-Population ist derzeit so wenig definiert und evaluiert, dass erhebliche Zweifel an ihre Zweckmäßigkeit als Vergleichstherapie bestehen.

3. Quantifizierung des Nutzens

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

Eine Nutzenbewertung aufgrund dieser Kategorisierung ist aus zwei Gründen problematisch:

a) Fehlende Definition

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 Bewertungskriterien an den Obergrenzen der Konfidenzintervalle entsteht auch die aus klinischer Sicht paradoxe Situation, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein beträchtlicher, für Cabazitaxel in derselben Indikation bei Patienten ≥ 65 Jahren hingegen ein erheblicher Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114). Bei vergleichbarer Ausgangssituation (Patienten in der Zweitlinientherapie mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom) beträgt die mediane Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15,0 Monate, unter Abirateron aber 15,8

Monate für die Gesamtgruppe, und 16,2 Monate für Patienten >65 Jahre [Fizazi 2011]. Abirateron scheint somit nicht weniger wirksam zu sein als Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie als Cabazitaxel, so dass aus klinischer Sicht die unterschiedliche Bewertung nicht nachvollziehbar ist.

Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien ist wissenschaftlich nicht fundiert. Insbesondere ist der Hinweis auf eine andere Publikation, in der ein intuitiver Wert für ‚breakthrough interventions‘ festgelegt wurde, als Referenz für die Bewertung der Mortalität bei einer derart weitreichenden Anwendung wie einer Nutzenbewertung nicht ausreichend. Bei den jetzt angewandten Kriterien werden klinisch vergleichbare Effekte auf die Mortalität unterschiedlich bewertet.

b) Nutzenbewertung in Abhängigkeit von Krankheit und von Krankheitsstadium

Die Zielgrößen werden vom IQWiG in einer Rangliste aufgeführt mit Mortalität an erster Stelle, gefolgt von schwerwiegenden Symptomen, schwerwiegenden Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Es fehlt der Ansatz für eine Gewichtung dieser Nutzenbewertung. Ein älterer Patient am Lebensende mit einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie und einer medianen Lebenserwartung von 12 – 18 Monaten hat mutmaßlich andere Prioritäten als ein junger Patient mit einer neu diagnostizierten HIV Infektion.

Für die meisten Patienten ist in einer hoch palliativen Therapiesituation die Lebensqualität mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.

4. 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.

Die methodische Bewertung der Daten durch das IQWiG ist sorgfältig und umfangreich. Die statistischen Auswertungen sind nachvollziehbar.

Schlussfolgerungen

- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt. Die Schlussfolgerungen in Bezug auf den Vergleich mit Best Supportive Care sind nachvollziehbar und im Ergebnis sinnvoll.
- Allerdings weisen die Rahmenbedingungen gravierende Mängel auf. Das Konstrukt der Docetaxel-Retherapie sollte zurückgenommen werden. Diese Subpopulation stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.
- 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.

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
- Djulgovic 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
- 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, 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.