

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Februar 2012

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

**Eribulin**

**IQWiG Bericht Nr. 116, veröffentlicht am 30. Januar 2012**

**Vorgangsnummer 2011-05-01-D-005**

- **Zusammenfassung**
- **Einleitung**
- **Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxantherapie**
- **EMBRACE Studie**
- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
- **Quantifizierung des Nutzens**
- **Nutzenbewertung in Abhängigkeit von Krankheit und Krankheitsstadium**
- **Schlussfolgerungen**
- **Literatur**

**Zusammenfassung**

Der Bericht zur Therapie mit Eribulin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxan-Therapie ist die dritte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der Bericht kommt zu dem Fazit, dass ein Zusatznutzen für Eribulin nicht belegt ist.

Die methodische Bearbeitung durch das IQWiG ist sehr detailliert. Allerdings kommt der Bericht durch die eingesetzte Methodik zu einem Fazit, das nicht mit der Erfahrung behandelnder Ärzte übereinstimmt. Wir sehen im folgenden Defizite:

- Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtüberleben ist Best Supportive Care. Diese umfasst verschiedene, auch medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Die Anthrazyklin- oder Taxan-Retherapie ist schlecht definiert.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Andere Kriterien wie die Steigerung der Lebensqualität durch die neue Therapie bei gleichzeitiger Vermeidung kritischer, Therapie-assoziiertes Toxizität sind mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.
- Die Operationalisierung der Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ ist wissenschaftlich nicht fundiert und erlaubt keine mit klinischen Entscheidungen kompatible Trennung der Kategorien.

### **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 von Eribulin beauftragt.

Eribulin gehört zu einer relativ neuen Gruppe von antineoplastisch wirksamen Medikamenten, die ursprünglich in Meereslebewesen identifiziert wurden. Eribulin (Halaven®) ist zugelassen zur Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom bei Patientinnen, die bereits mindestens zwei Chemotherapien einschl. Anthrazyklinen und Taxanen bekommen haben.

### **Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Anthrazyklin- und Taxantherapie**

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20 % der Mammakarzinom-Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ. Die Behandlungsempfehlung orientiert sich am Therapieziel, an der Biologie der Erkrankung, der Aggressivität des Rezidivs, der Vortherapie, signifikanter Komorbidität und der Patientenpräferenz [AWMF S3].

Die wirksamsten Medikamente der Chemotherapie sind Anthrazykline und Taxane. Für beide Substanzgruppen wurde in der palliativen Therapie eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen [Beslija 2009, Wilcken 2008]. Heute werden Anthrazykline und Taxane standardmäßig in der adjuvanten Therapie von Risikopatientinnen und auch präoperativ eingesetzt. Das schränkt ihre Indikation in der palliativen Situation ein. Bei beiden Substanzgruppen muss die kumulative Toxizität berücksichtigt werden. Durch Verwendung liposomaler oder Albumin-gebundener Präparationen können die Nebenwirkungen vermindert werden.

In der palliativen Therapie nach Einsatz von Anthrazyklinen und Taxanen gibt es keinen Standard. Eingesetzt werden vor allem Capecitabin [Jones 2004], Gemcitabin [Takeda 2007], Vinorelbin [Lewis 2002] und 5Fluorouracil. Mit diesen Substanzen können partielle Remissionen und Symptomlinderung erreicht werden. In der Monotherapie wurde für keines dieser Medikamente eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen. Für andere, antineoplastisch wirksame Substanzen wie Bendamustin oder Ixabepilon wurde in den letzten Jahren ein positiver Einfluss auf die Remissionsraten oder das progressionsfreie Überleben nachgewiesen, kein Einfluss auf die Überlebenszeit. Sie sind in dieser Indikation nicht zugelassen.

Kombinationschemotherapien führen fast durchgehend zu höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben, sind aber auch mit stärkeren Nebenwirkungen belastet [Cardoso 2009, Carrick 2009]. Daten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit wurden bei den neueren Substanzen nur in Kombination mit Taxanen erzielt

Die uns vorliegenden Registerdaten zeigen für diese Patienten ein sehr heterogenes Bild. Beispiele für heute gängige Sequenztherapien sind:

Capecitabin+ Vinorelbin → Taxan → liposomales Doxorubicin → Gemcitabin → Eribulin  
 Vinorelbin → Capecitabin → Gemcitabin → liposomales Doxorubicin → Eribulin

### **EMBRACE Studie**

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der EMBRACE Studie [Cortes, 2011]. In diese große randomisierte Studie wurden Patientinnen in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG  $\leq$  2) bei progredienter Erkrankung nach intensiver Vorbehandlung einschl. Behandlung mit Anthrazyklin und Taxan eingeschlossen. Das Design sah eine 2:1 Randomisation für Verum versus Kontrolle vor. Kontrolle bedeutete eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes. Möglich waren eine Monochemotherapie, endokrine Therapie, andere biologische Therapie oder eine ausschließlich Symptom-orientierte Behandlung. Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 55 Jahren, deutlich unterhalb des mittleren Erkrankungsalters beim Mammakarzinom.

Der Aufbau der Studie ist patientengerecht. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns von EMBRACE war für kein Einzelmedikament der Drittlinietherapie eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt worden. Die 2:1 Randomisation von Verum versus Kontrolle wird den Erwartungen der Patienten bei der Teilnahme an einer solchen Studie im sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium gerecht.

Die Daten einer zweiten großen randomisierten Studie zum Vergleich von Eribulin und Capecitabin in derselben Indikation liegen noch nicht vor [Twelves 2010].

Das Design der EMBRACE Studie wird der Situation der Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach intensiver Chemotherapie gerecht.

### **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.

Eine Standardtherapie mit dem Ziel der Lebenszeitverlängerung gibt es bei diesen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach mehrfacher Chemotherapie nicht, siehe oben [Beslija 2009]. Die Parzellierung der möglichen Vergleichstherapien in zwei größere bzw. sechs kleinere Untergruppen ist nicht nachvollziehbar. Die Untergruppen der Patientinnen, die noch eine Taxan- oder Anthrazyklintherapie erhalten können, sind zudem sehr heterogen. Auch hier gibt es keine Phase III Studien für die Retherapie, die einen Gewinn an Überlebenszeit belegen würden, sei es auch nur für klinisch oder biologisch definierte Subgruppen.

*Es gibt keine Standard-Chemotherapie bei Patientinnen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach intensiver Chemotherapie. Anthrazyklin- und Taxan-Retherapie sind schlecht definiert.*

### **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 eine transparente Nutzenbewertung ist dringend eine Definition des Nutzens erforderlich. In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor finden sich Ansätze des IQWiG zu einer solchen Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auf Endpunktebene (Bericht 96 vom 29. 9. 2011, Anhang A). Die dort gesetzten Grenzen sind aber in kritischen Punkten nur definiert und nicht wissenschaftlich fundiert.

*Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien ist wissenschaftlich nicht ausreichend fundiert. Bei den jetzt angewandten Kriterien werden klinisch vergleichbare Effekte auf die Mortalität unterschiedlich bewertet.*

### **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. Bei Patientinnen mit weit fortgeschrittenem und intensiv vorbehandeltem Mammakarzinom ist die Verlängerung der Überlebenszeit nur ein und oft nicht der wichtigste Parameter. Hier ist dringend ein Ansatz zur gewichteten Bewertung unterschiedlicher, patientenrelevanter Endpunkte erforderlich.

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

### **Schlussfolgerungen**

- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt.
- Die Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in 6 Untergruppen sollte zurückgenommen werden.

- 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 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/032-045.pdf>
- Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al.: Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-1785. DOI:10.1093/annonc/mdp261
- Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al.: Guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *JNCI* 2009;101:1174-1181 DOI:10.1093/jnci/djp235
- Carrick S, Parker S, Thornton CE et al.: Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009: Issue 2: CD003372. DOI: 10.1002/14651858.CD003372.
- 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 randomized study. *Lancet* 377:914-923, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60070-6
- Djulgovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168:632-642, 2008. PMID: 18362256
- Jones L, Hawkins N, Westwood M et al.: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine for locally advanced and / or metastatic breast cancer. *Health Technology Assessment* 8: 5, 2004. PMID: 14960257
- Lewis R, Bagnall AM, King S et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of vinorelbine for breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 6: 14, 2002. PMID: 12583816
- Takeda AL, Jones J, Loveman E et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 11: 19, 2007. PMID: 17462169
- Twelves C, Cortes J, Vahdat LT et al.: Phase III trials of Eribulin Mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 10:60-163, 2010. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.023
- Wilcken N, Dear R: Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomized trials reported 2000 - 2007. *Eur J Cancer* 2008;44:2218-2225. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.019

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit den Autoren der DGHO Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom erarbeitet.*



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Sekretär und Schatzmeister