

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

24. November 2014

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

Eribulin

(neues Anwendungsgebiet, Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 15. August 2014

Vorgangsnummer 2014-08-01-D-125

IQWiG Bericht Nr. 253

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Eribulin (Halaven®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Gruppe 1: keine weitere Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen indiziert
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient – Reported – Outcome
 4. 4. Gruppe 2: weitere Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen möglich
 4. 5. Gruppe 3: weitere Anti-HER2-Therapie möglich
 4. 6. Nebenwirkungen
 4. 7. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erste frühe Nutzenbewertung von Eribulin in der Drittlinietherapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurde Anfang 2012 durchgeführt. Der G-BA hatte damals den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt bei Patientinnen, die nicht mehr mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt werden können. Die jetzige neue Nutzenbewertung wird nach Fristablauf und auf der Basis einer zweiten randomisierten Studie durchgeführt.

Der G-BA hat drei Subgruppen mit unterschiedlichen, zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt:

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Sekretär
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Subgruppe	Definition	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	keine weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen indiziert	patientenindividuelle Chemotherapie unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin
2	weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen möglich	Taxane und Anthrazykline
3	weitere Therapie mit einer Anti-HER2-Therapie indiziert	Lapatinib + Capecitabin

Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den ersten beiden Subgruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Eribulin, mit der Ergebnissicherheit eines Belegs in Subgruppe 1 und eines Hinweises in Subgruppe 2. Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Nutzenbewertung liegen Ergebnisse von zwei großen, randomisierten Studien vor. Die Studie 301 vergleicht Eribulin mit Capecitabin. Die Studie 305 (EMBRACE) vergleicht Eribulin mit einer patientenindividuellen Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes und war bereits Grundlage der ersten Nutzenbewertung.
- Eribulin führt bei Patientinnen, die nicht mehr für eine Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen geeignet sind, zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von etwa 0,8.
- Eribulin führt bei Patientinnen, bei denen eine Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen möglich ist, nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und wird von uns in dieser Indikation nicht empfohlen.
- Im Vordergrund der Nebenwirkungen von Eribulin stehen Neutropenie, Asthenie und Fatigue sowie Polyneuropathie.
- Eribulin hat sich seit seiner Zulassung im Jahr 2011 in der Chemotherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen etabliert. Es erweitert das Therapiespektrum. Die Nebenwirkungen sind beherrschbar, ggf. auch durch Dosisanpassungen.
- Das IQWiG hat sich entschieden, in seiner Definition der Patientengruppen von den Vorgaben des G-BA abzuweichen. Inhaltlich ist dieses Vorgehen nicht nachvollziehbar. Durch diese Abweichung entspricht die Berechnungsgrundlage des IQWiG-Berichtes nicht den Zahlen des Dossiers. Durch die inhaltlichen und methodischen Schwächen ist dieser IQWiG-Bericht für die Entscheidung über den Zusatznutzen von Eribulin nur eingeschränkt verwertbar.

2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich angestiegen und machte einen Sprung nach 2005, dem Zeitpunkt der schrittweisen Einführung der flächendeckenden Früherkennung. Seit 2009 sinkt die Neuerkrankungsrate langsam.

Die Prognose in allen Stadien hat sich in den letzten 10-20 Jahren verbessert. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland bei 87% [1]. Die Prognose ist weiterhin stadienabhängig,

innerhalb der Stadien aber stark von den molekularen Subtypen beeinflusst [2, 3]. Die Verbesserung der Prognose korreliert mit der Verfügbarkeit multimodaler Therapie einschließlich qualitätskontrollierter Operation, adjuvanter Strahlentherapie, sowie der systemischen Behandlung mittels medikamentöser Tumortherapie (endokrin, zytostatisch, anti-HER2).

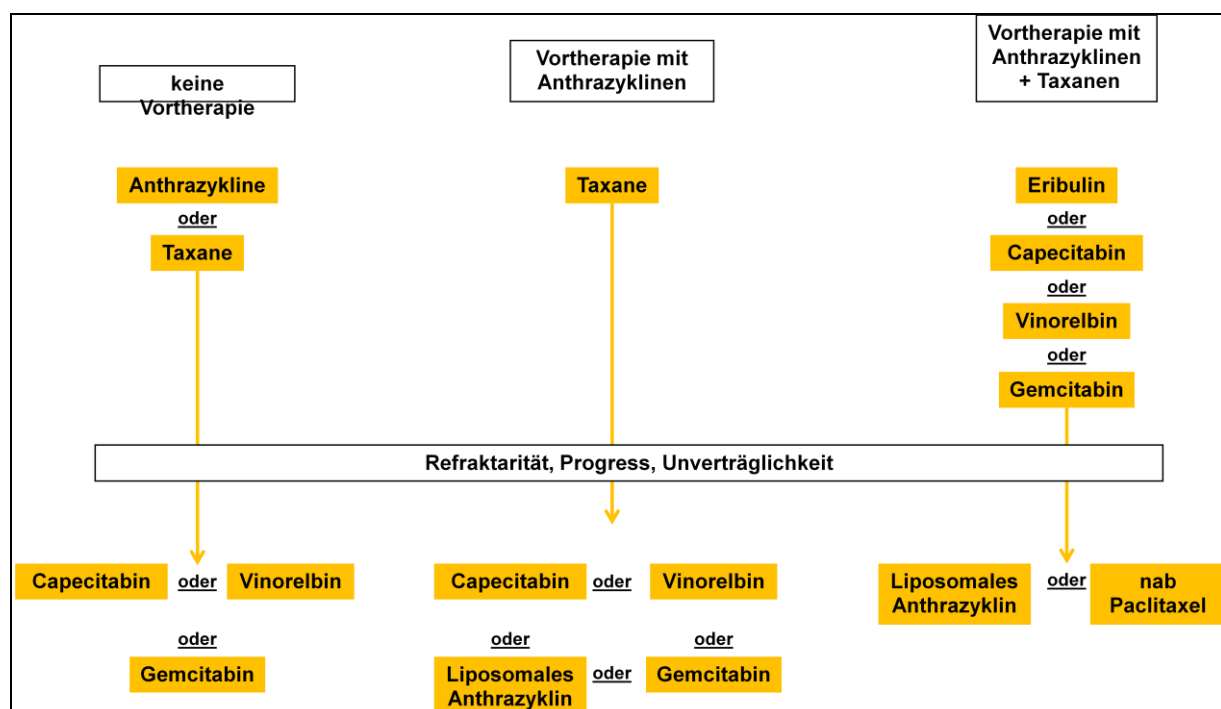
3. Stand des Wissens

Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung treten bei etwa 20 % der Patientinnen Fernmetastasen auf. In dieser Situation ist die Therapie in der Regel palliativ [4]. Auch hier wird die antineoplastische Therapie von der Biologie der Erkrankung bestimmt.

Chemotherapie ist effektiv beim metastasierten Mammakarzinom. Bei Abwägung von Nutzen und Risiko ist die Chemotherapie indiziert bei Patientinnen nach Versagen einer endokrinen Therapie, nach Versagen der Anti-HER2-Therapie und bei Rezeptor-negativem Karzinom. Symptomlinderung und Remissionen können mit einer Vielzahl von Substanzen und Kombinationen erreicht werden. Die definitive, standardisierte Zuordnung eines bestimmten Chemotherapie - Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation gibt es nicht. Die Wahl erfolgt patientenindividuell.

Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Einzelsubstanzen [5, 6]. Sie können die Überlebenszeit sowohl in der Mono- als auch in Kombinationstherapien verlängern. Die Wahl weiterer Substanzen richtet sich vor allem nach der Vorbehandlung, sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Chemotherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms



Als bisher letztes Zytostatikum für die Chemotherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms war Capecitabin vor mehr als 10 Jahren zugelassen worden. Eribulin (Halaven®) wurde im Jahr 2011 in Europa zugelassen. Eribulin ist ein Inhibitor der Mikrotubulusbildung. Es gehört zu den Halichondrinen, einer ursprünglich aus Meeresschwämmen isolierten Substanzklasse.

Die Wirksamkeit von Eribulin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurde in zwei großen Phase-III-Studien getestet [7, 8]. Die Daten der Studie 305 (EMBRACE) waren bereits Inhalt der ersten frühen Nutzenbewertung von Eribulin. Die Daten der Studie 301 sind leider noch nicht voll publiziert.

Tabelle 1: Überlebenszeit in randomisierten Studien zu Erlotinib bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	ÜLZ ² (HR ³)
301 [7, Dossier]	Anthrazykline und Taxane nicht indiziert, Anti-HER2 Therapie nicht indiziert	Capecitabin	Eribulin	882	14,5 vs 16,0 ⁴ 0,87 ⁵ p = 0,059
305 [8, 9]	Anthrazykline und Taxane nicht indiziert, Anti-HER2 Therapie nicht indiziert	Capecitabin oder Vinorelbin	Eribulin	308	10,2 vs 14,3 0,73 p = 0,024
305 [8, 9]	Anthrazykline und/oder Taxane möglich, Anti-HER2 Therapie nicht indiziert	Anthrazykline oder Taxane	Eribulin	208	12,8 vs 13,1 1,07 n. s. ⁶

¹ N – Anzahl Patienten; ² ÜLZ – mediane Überlebenszeit in Monaten; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Methode; ⁵ Hazard Ratio für Neue Therapie, ggf. mit Konfidenzintervall; ⁶ n.s. – nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Eribulin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Patientinnen in 3 Subgruppen unterteilt und jeweils unterschiedliche, zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

Subgruppe	Definition	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	keine weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen indiziert	patientenindividuelle Chemotherapie unter Verwendung von Capecitabin oder Vinorelbin
2	weitere Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen möglich	Taxane und Anthrazykline
3	weitere Therapie mit einer Anti-HER2-Therapie indiziert	Lapatinib + Capecitabin

Die Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und entsprechen weitgehend der Behandlungsrealität in Deutschland.

Ausnahme ist die Subgruppe 3: durch die Zulassung von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) besteht hier eine Behandlungsalternative mit höherer Wirksamkeit als Capecitabin, siehe auch die frühe Nutzenbewertung durch den G-BA.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der Studien 301 und 305. Die Studie 305 wurde intensiv im Rahmen der ersten frühen Nutzenbewertung analysiert. Die Daten der Studie 301 sind neu im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. In beiden Studien waren Studienzentren aus Deutschland beteiligt.

4. 3. Gruppe 1: keine weitere Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen indiziert

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. In der aggregierten Analyse der Studien 301 und 305 auf der Basis von individuellen Patientendaten ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber dem Vergleichsarm mit Capecitabin oder Vinorelbin. Der pU errechnet einen HR von 0,80 bzw. 0,81 zu den unterschiedlichen Datenschnitten. Im Median entspricht dieser Unterschied einer Verlängerung der Überlebenszeit um etwa 2,4 Monate. Der IQWiG Bericht errechnet einen HR von 0,79 und leitet den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Klinisch besonders wichtig ist die Wirksamkeit in der Gruppe der HER2-negative und insbesondere des sog. triple negativen Mammakarzinoms, für die es keine biologisch gezielte Therapie und damit keine Alternative zur Chemotherapie gibt und deren Prognose besonders ungünstig ist.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Morbidität wurde in der Studie 301 mittels Fragebögen erhoben. Das ist ein mögliches Vorgehen, erlaubt aber nicht die Differenzierung zwischen Metastasen-bezogenen Symptomen und Nebenwirkungen. Aus ärztlicher Sicht ist dieses Vorgehen nicht sinnvoll. Nebenwirkungen sind unerwünschte Effekte, die aber durch geeignete supportive Therapie oft vermieden oder gelindert werden können. Verbesserung der Symptomatik ist ein erwünschter Effekt, der in die Bewertung von Wirksamkeit und Nutzen eines Medikamentes einbezogen werden muss. Wünschenswert wäre insbesondere eine separate Auswertung der Ergebnisse bildgebender Diagnostik ossärer, hepatischer und pulmonaler Metastasen gewesen.

Das Vorgehen des pU mit Ermittlung der Morbidität mittels Fragebögen führt in den Ergebnissen zur erwarteten Vermischung. So werden typische Nebenwirkungen der Chemotherapie wie Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe unter Morbidität ausgewertet. Bei den metastasenbedingten Symptomen ergeben sich aus den Studien keine Anhaltspunkte für einen signifikanten Unterschied zwischen Eribulin oder den Vergleichsarmen.

In der Publikation zur Studie 305 (EMBRACE) werden eine Rate objektiver Remissionen von 12% unter Eribulin vs 5% im Vergleichsarm und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 3,7 Monate gegenüber 2,2 Monate im Vergleichsarm beschrieben [8]. In der Studie 301 betrug das mediane progressionsfreie Überleben 4,1 Monate mit keinem Unterschied gegenüber dem Capecitabin-Vergleichsarm mit 4,2 Monaten [7].

4. 4. Gruppe 2: weitere Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen möglich

Die Gruppe dieser Patientinnen ist kleiner, und beschränkt sich auf die Studie 305. Bei diesen Patientinnen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Anthrazyklinen bzw. Taxanen. Das Ergebnis belegt aber auch die hohe Wirksamkeit von Eribulin, nachdem Anthrazykline und Taxane als Substanzen mit der höchsten Wirksamkeit in der metastasierten Krankheitssituation gelten. Die Daten bestätigen aber auch den vorgeschlagenen Behandlungsalgorithmus, siehe Abbildung 1.

4. 5. Gruppe 3: weitere Anti-HER2-Therapie möglich

Zu dieser Behandlungssituation gibt es keine vergleichenden Studiendaten. Mit der zwischenzeitlichen Zulassung von Pertuzumab (Perjeta®) in der Erstlinientherapie und von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) in der späteren Linie stehen weitere gezielte Medikamente mit guter Wirksamkeit für diese Patientengruppe zur Verfügung. Eine Behandlung mit Eribulin sollte erst nach Ausschöpfen der Anti-HER2-Therapieoptionen erfolgen.

4. 6. Nebenwirkungen

In den beiden Zulassungsstudien wurden jeweils unterschiedliche Zytostatika miteinander verglichen. Schwere Nebenwirkungen von Eribulin im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der publizierten Zulassungsstudie 305 auftraten, waren Neutropenie (45%), allgemeine Schwäche / Fatigue (9%) und Neuropathie (8%). Die Zahlen im Dossier zur Studie 301 sind vergleichbar. Die Rate febriler Neutropenien war mit <5% niedrig. Im Vergleichsarm mit Capecitabin traten erwartungsgemäß Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe vermehrt auf.

Der pU bezeichnet die Neutropenie als nicht patientenrelevanten Endpunkt sondern als Surrogatparameter und berücksichtigt ihn nicht beim Vergleich der Nebenwirkungen. Die Neutropenie ist eine typische Nebenwirkung von Eribulin und bedarf der regelmäßigen Kontrolle und ggf. einer supportiven Therapie. Dieser Faktor ist bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

4. 7. Bericht des IQWiG

Der IQWiG-Bericht ist sehr detailliert. Defizite sind:

- Die Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom werden von den Berechnungen ausgeschlossen. Dieses Vorgehen weicht von der Vorgabe des G-BA ab und ist inhaltlich nicht nachvollziehbar. Durch diese Abweichung entspricht die Berechnungsgrundlage des IQWiG-Berichtes nicht den Zahlen des Dossiers. Da der IQWiG vom G-BA abweicht, taucht immer wieder die Bemerkung „Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung (Patientinnen mit negativem HER2/neu-Status) liegen nicht vor.“ Dieses Vorgehen ist ärgerlich. Hier müssen Auftragsvergabe an das IQWiG und die Kommunikation zwischen den Institutionen dringend optimiert werden.
- Unter Morbidität werden krankheitsbezogene Symptome und eindeutig therapiebezogene Symptome wie Übelkeit/Erbrechen und Diarrhoe zusammen bewertet. Der Bericht des IQWiG folgt hier dem Dossier des pU. Aus ärztlicher Sicht ist das nicht sinnvoll.
- Die Nebenwirkungen in den beiden jeweiligen Studienarmen werden weiterhin kumulativ auf der Basis des Schweregrades nach CTCAE verglichen. Auch hier folgt das IQWiG dem Dossier des pU. Dieses Vorgehen wird der klinischen Relevanz von Nebenwirkungen nicht gerecht.
- Das Bemühen um die Identifikation methodisch definierbarer Subgruppen mit potenziell abweichendem Zusatznutzen hat diesmal die ethnische Zugehörigkeit (Nicht-Kaukasier) und die Anzahl von metastatisch befallenen Organen erfasst. Die Nicht-Kaukasier machen <5% der

Studienpatientinnen aus. Diese Berechnung ist für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Eribulin nicht relevant, auch sind die Zahlen der Studienpatientinnen in dieser Subgruppe sehr klein. Die Art der Metastasierung eines Mammakarzinoms ist klinisch relevant, allerdings weniger in der Zahl als in der Art der befallenen Organe (Skelett, Leber, Lunge, Haut, Weichteile, ZNS o.a.) und viel weniger als die Biologie der Erkrankung.

- Die Kriterien der Operationalisierung des Zusatznutzens sind weiterhin nicht validiert, siehe Stellungnahme der DGHO zur ersten Nutzenbewertung von Eribulin (22. Februar 2012) [10].

Durch die inhaltlichen und methodischen Schwächen ist dieser IQWiG-Bericht für die Entscheidung über den Zusatznutzen von Eribulin nur eingeschränkt verwertbar.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Eribulin ist ein neues wirksames Zytostatikum in der Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen nicht indiziert ist. Das Medikament führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit, insbesondere in den prognostisch ungünstigen, biologischen Subgruppen. Die Nebenwirkungen sind relevant, insbesondere Asthenie und Fatigue können für die Patientinnen belastend sein. Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, ggf. auch durch Dosisanpassung. Eribulin ist gut in der ambulanten Betreuung applizierbar. Es hat sich in dieser Indikation als neuer Standard etabliert.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. AGO: Prognostische und prädiktive Faktoren in: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, 2013. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf
3. AWMF: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. 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
6. 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
7. Kaufman PA, Cortes J, Awada A et al.: A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes: Subgroup analyses. ASCO Annual Meeting 2013, Abstract 1049. [http://meetinglibrary.asco.org/search/site/1049?content_type\[0\]=fctContentType%3AAbstract&abstract_no=1049](http://meetinglibrary.asco.org/search/site/1049?content_type[0]=fctContentType%3AAbstract&abstract_no=1049)
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 randomized study. Lancet 377:914-923, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60070-6

9. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff 2011/2012. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/12/>
10. Nutzenbewertungsverfahren Eribulin, DGHO Stellungnahme 2012. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Eribulin%20DGHO%20Stellungnahme%2020122022.pdf>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Dr. F. Overkamp (Praxis und Tagesklinik für Internistische Onkologie und Hämatologie, Recklinghausen) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär