

Telefon:
+ 49 (0)30 810 316 160

Telefax:
+ 49 (0)30 810 316 111

e-Mail:
presse@krebsgesellschaft.de

URL:
www.krebsgesellschaft.de

Berlin, 02.02.2012

Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft zum Dossier 114 des IQWiG, Nutzenbewertung von Cabazitaxel

Einleitung

Neue Wirkstoffe werden nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 hinsichtlich ihres Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine Nutzenbewertung für Cabazitaxel zu erstellen. Nach der bereits erfolgten Bewertung von Abirateronacetat ist das die zweite Nutzenbewertung für ein Präparat, das eine onkologische Indikation hat, weshalb der Vorgang erneut großes Interesse bei den im onkologischen Bereich tätigen Ärzten und Fachgesellschaften hervorgerufen hat. Bericht 114 des IQWiG bewertet Cabazitaxel, ein neuartiges Taxan, eingesetzt bei Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom als Zweitlinientherapie. Cabazitaxel (Jevtana®) ist seit März 2011 durch die EMA zugelassen für die Indikation „Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom nach Vorbehandlung mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema“. Cabazitaxel wird alle 3 Wochen intravenös appliziert, in Kombination mit niedrigdosiertem oralem Prednison oder Prednisolon (10mg täglich).

Die vorliegende Stellungnahme wurde auf Wunsch der Deutschen Krebsgesellschaft, DKG, erarbeitet. Sie basiert aber auf der Beurteilung der Datenlage durch die unterzeichnenden Autoren. Hiermit soll die Möglichkeit genutzt werden, dem G-BA eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Cabazitaxel durch das IQWiG aus der Sicht onkologischer erfahrener Ärzte und klinischer Wissenschaftler zukommen zu lassen. Dabei geht es sowohl um spezielle Aspekte zu Cabazitaxel, aber auch um allgemeine Aspekte onkologischer Therapiekonzepte und deren Nutzenbewertung auf der Basis von Studien.

Kritische Stellungnahme

Folgende Punkte im Bericht des IQWiG bedürfen aus Sicht der Verfasser der Stellungnahme für die DKG einer Kommentierung aus klinisch-onkologischer Sicht:

A) Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Nutzenbewertung ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese muss dem Stand des Wissens und der Technik entsprechen. Idealerweise sollten belastbare Daten aus qualitativ hochwertigen Studien vorliegen und die Vergleichstherapie sollte dem klinisch akzeptierten Standard entsprechen.

Im Bericht des IQWiG wurde festgelegt, dass Cabazitaxel in zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu beurteilen ist, nämlich einmal in einer „best supportive care“ Population (also einer Gruppe, für die bestmöglich unterstützende Massnahmen in Frage kommen), sowie eine Docetaxel-Rethherapie-Population, also einer Gruppe, die eine erneute Therapie mit Docetaxel nach einer Docetaxel-Vorbehandlung erhalten könnte, wobei definierende Kriterien für die Gruppe nicht angegeben werden (können).

Das IQWiG wägt für den Vergleich mit der ersten Population die Frage ab, ob das im Vergleichsarm der einzigen Studie, die in die Bewertung eingeflossen ist („TROPIC“ Studie) verwendete Mitoxantron (ein Zytostatikum) das Kriterium der „best supportive care“ erfüllt, und kommt zum Schluss, dass auch der Einsatz einer Chemotherapie als „best

Presse-
information

supportive care“ gewertet werden kann. Die Sichtweise, dass Mitoxantron als Komponente des „best supportive care“ bezeichnet werden kann, ist aus onkologischer Sicht kontrovers zu diskutieren. Zafar et al, Journal of Clinical Oncology 2008, stellten fest, dass es keine allgemein gültige Definition von „best supportive care“ gibt, insbesondere hinsichtlich des Punktes, ob der Einsatz von Zytostatika zu „best supportive care“ hinzugerechnet werden kann oder nicht. Mitoxantron hat aber eine nicht unerhebliche Toxizität im Vergleich zu Prednison (alle CTCAE Grade: z. B. 61% Nausea, 39% Fatigue, 29% Alopezie) und war bis 2004 als einziges Chemotherapeutikum beim ehemals „hormonrefraktären“ Prostatakarzinom als Medikament zugelassen, weil es gegenüber Prednison in einer randomisierten Phase III Studie eine signifikante Schmerzreduktion bewirkt hat (Bloomfield et al, J Clin Oncol 1998). Signifikante Überlebensvorteile gegenüber Prednison wurden nicht beobachtet. Aufgrund der Zulassung als Zweitlinientherapeutikum wurde Mitoxantron sinnvollerweise als Vergleichsarm in der sog. „TROPIC“ Studie gewählt. Es bleibt festzustellen, dass insbesondere vor dem Hintergrund der kürzlich erfolgten Bewertung von Abirateronacetat (IQWiG Bericht 112), wo der Einsatz von Prednison/Prednisolon und Placebo als „best supportive care“ gewertet wurde, diese Einschätzung für Mitoxantron nicht nachvollziehbar ist.

Während die erste Population aus klinischer Sicht bereits nicht nachvollziehbar ist, erscheint die zweite Population für die Umsetzung in der Praxis noch problematischer. Das im Bericht definierte Kriterium „Patienten, für die eine erneute Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt“, ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar, da diese Population weder klinisch noch wissenschaftlich definiert ist und derzeit aufgrund der publizierten Daten auch nicht mit nach EbM befriedigender Güte definiert werden kann. Das IQWiG verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Der Auffassung des G-BA, dass Docetaxel als Standardtherapie für Patienten anzusehen ist, die „während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Rechallenge“)" (S. 32 des Berichts) ist aus klinischer Sicht zu widersprechen. Insbesondere bei Progress unter einer Docetaxeltherapie ist ein weiterer Einsatz der Substanz nicht gerechtfertigt. Hinsichtlich des Zeitpunkts eines Progresses nach Docetaxeltherapie fehlt eine belastbare Definition (Progress nach therapiefreiem Intervall von <30 Tagen, 30-60 Tagen, 60-90 Tagen, >90 Tagen?). Auch das IQWiG sieht sich nicht in der Lage, diese weder klinisch noch wissenschaftlich-theoretisch definierte Population näher zu beschreiben (S. 33), so dass die Einführung dieser Subpopulation für den klinischen Alltag nicht praktikabel erscheint. Immerhin bezeichnet das IQWiG auf S. 42 einen Progress „unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Docetaxel-Gabe“ als ein „Zeitfenster, für das eine Docetaxel-Resistenz als wahrscheinlich gelten kann“. Stellt dies doch den Versuch einer Definition durch das IQWiG dar? Andererseits gibt das IQWiG an, dass nicht einmal bei Patienten, die innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe einen Progress haben, von einer sicheren Docetaxel-Resistenz ausgegangen werden kann (S. 50). Dieser Überlegung kann klinisch sicher nicht gefolgt werden, hier würde die überwältigende Mehrheit der klinisch-onkologischen Ärzte eine Docetaxel-Resistenz postulieren. Beim Lesen der Nutzenbewertung durch das IQWiG stellt sich im übrigen die Frage, warum nicht der Versuch erfolgte, durch „eigene Recherche bzw. Nachselektion von Informationsbeschaffung“ (S. 36), die Frage der Docetaxel-Retherapie-Population zu klären. Dies verwundert vor dem Hintergrund, dass das IQWiG angibt, bei versäumten Recherchen durch den pharmazeutischen Unternehmer durchaus eigene Literaturrecherchen anzustellen (S. 39). Wenn aber keine Daten zu dieser Frage vorliegen, hätte das zur Zurückweisung der Festlegung dieser Gruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie durch das IQWiG führen müssen.

Es steht außer Frage, dass eine Reihe von Patienten durchaus von einer Docetaxel- Retherapie nach Docetaxeltherapie profitieren kann. Die Größenordnung liegt aus klinischer Erfahrung bei etwa 20-30% der mit Docetaxel vorbehandelten Patienten. Die Identifikation solcher Patienten ist aber auch in der zur Verfügung stehenden Literatur ausschließlich der klinischen Erfahrung und der ärztlichen Kunst überlassen worden, da hier viele Faktoren, wie Zeitdauer seit letzter Docetaxeltherapie, Ausmaß des bisherigen Ansprechens auf Docetaxel, bestehende Nebenwirkungen der Docetaxeltherapie, Geschwindigkeit des aktuellen Progresses bei Indikationsstellung zur Zweilinien-/Retherapie, Ausmaß der Krankheitsparameter bzw. Metastasen und deren Lokalisation sowie symptomatische Bedrohung im Falle eines Versagens der geplanten Therapie etc. eine Rolle spielen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass aufgrund von frühem Progress der Erkrankung nach vorhergehender Docetaxeltherapie (klinisch definierbar als Progress innerhalb von < 3 Monaten nach vorheriger Therapie), eingeschränktem Allgemeinzustand oder anhaltender, nicht-reversibler Toxizität einer vorherigen Docetaxeltherapie für weniger als 30% der Patienten eine Retherapie in Frage kommen dürfte (Eymard et al, BJU Int 2010). Somit erscheint es aus klinischer Sicht nicht gerechtfertigt, die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine größere Patientengruppe anzuerkennen. Hier sollte der G-BA dringend Klärung im Sinne einer klinisch anwendbaren Definition schaffen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der G-BA selbst diese Patientenkohorte hinsichtlich der Beurteilung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgegeben hat.

B) Quantifizierung des Nutzens

Die Quantifizierung des Nutzens erfolgt in den vorgegebenen Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“. Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens finden sich im Bericht 96 aus 2011 des IQWiG, S. 86 ff.

Zunächst ist anzumerken, dass die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien wissenschaftlich umstritten ist.

Zur Erinnerung: für das Kriterium „beträchtlich“ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von < 0,83 festgelegt. Es zeigt das aktuelle Beispiel einer nahezu zeitgleich durchgeführten Bewertung von Cabazitaxel und Abirateronacetat für das fortgeschrittene, kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Docetaxel-Vortherapie (identische Indikation) die Fragwürdigkeit einer rein an statistischen Kriterien festgemachten Bewertung. So ist die aus klinischer Sicht paradoxe Situation entstanden, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein „beträchtlicher“ (Nutzenbewertung Bericht 112, S. 20), für Cabazitaxel für Patienten ≥ 65 Jahren hingegen ein „erheblicher“ Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114, S. 24). Bei vergleichbarer Ausgangssituation (Patienten in der Zweitlinientherapie mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom) beträgt die mediane Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15,0 Monate, unter Abiraterone aber 15,8 Monate für die Gesamtgruppe, und 16,2 Monate für Patienten ≥ 65 Jahre (Fizazi K et al, ESMO abstract 2011). Abiraterone 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. Letztlich kann man schlussfolgern, dass beide Substanzen in der hier dargestellten klinischen Indikation eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 3-4 Monaten erzielen, was für die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis sicher eine ausreichende Information darstellt.

Ein weiteres Problem stellt die Bewertung der Toxizitäten, insbesondere der Therapie-assoziierten Todesfälle dar. Aus der TROPIC-Studie werden hohe Nebenwirkungsraten berichtet, die in der Nutzenbewertung die Nutzen-Risiko-Relation beeinflussen (S. 26). Im klinischen Alltag (siehe auch Toxizitätsraten aus dem compassionate use Programm der Substanz) ist die häufige berichtete Erfahrung der onkologisch tätigen Kollegen, dass die Toxizitätsraten deutlich geringer ausfallen und die Substanz klinisch gut handhabbar er-

scheint. Die insgesamt hohe Rate an behandlungsassoziierten Todesfällen von 4,9% außerhalb der USA war im Vergleich dazu in den USA deutlich geringer (0,9%). Derartige Daten müssen deshalb sicher auch vor dem Hintergrund des Standards der ärztlichen Versorgung im jeweiligen Land kritisch betrachtet werden. Die bereits vorliegende vorläufige Auswertung eines „early-access“ Programms mit insgesamt über 1600 Patienten zeigt z. B. eine Rate von 11,3% für eine Grad III/IV Neutropenie, und eine nur 2%-ige Rate durch Cabazitaxel (oder Prednison) bedingter Todesfälle (Bavbek et al, Abstract ASCO GU 2012). Damit relativiert sich das Toxizitätsprofil der Substanz gegenüber der Phase III Studie erheblich.

C) Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Fraglich erscheint zudem das Vorgehen des IQWiG, mit dem das Institut zur „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“ (S. 26) kommt. Lassen sich „positive“ und „negative Effekte“ tatsächlich so einfach miteinander verrechnen, dass am Ende der Zusatznutzen von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabgestuft werden kann? Entspricht dies einem vorab festgelegten Algorithmus des IQWiG, oder wird hier der Versuch unternommen, Nutzen und Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie „nach Ermessen“ gegeneinander aufzurechnen (Zitat aus dem Bericht „...erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen,...“ (S.26))? Diese Abwägung ist in der Onkologie tatsächlich von sehr hoher Relevanz. Als Extrembeispiel für den Konflikt zwischen einem potenziellen Nutzen und einem potenziellen Schaden bei onkologischen Therapien sei das Beispiel einer möglicherweise kurativen, möglicherweise aber auch mit tödlichen Komplikationen behafteten allogenen Knochenmarkstransplantation angeführt. Die klinische Erfahrung lehrt, dass es sehr unterschiedlich sein kann, für welchen (potenziellen) Nutzen Patienten welchen (potenziellen) Schaden in Kauf nehmen. Dies ist somit nicht für die Gesamtpopulation betroffener Patienten a priori definierbar, sondern gehört in den Bereich des ärztlichen Aufklärungsgesprächs und sollte im Sinne eines „informed consent“ individuell abgestimmt werden. Eine generelle Übernahme dieser Abwägung im Sinne einer präjudizierenden Stellungnahme durch das IQWiG ist aus onkologisch-ärztlicher Sicht extrem schwierig.

D) Bewertung von Subpopulationen

Das Institut nimmt eine getrennte Bewertung der Population der TROPIC-Studie nach Alterseinteilung in Gruppen $</\geq 65$ Jahre vor. Dies erfolgt mit der Begründung, es habe einen „Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter“ gegeben (S. 21). Diese Analyse ist interessant und sollte zu weiteren Analysen der Substanz in unterschiedlichen Altersgruppen führen, ist aber statistisch nicht beweisend dafür, dass ein tatsächlicher Unterschied des Nutzens der Substanz in verschiedenen Altersgruppen besteht, da es sich um eine post hoc definierte Subgruppe handelt. Zudem handelte es sich bei den jüngeren Patienten um eine kleine Subpopulation (ca. 1/3 der Patienten), und die Studie war nicht gepowert, einen solchen Unterschied festzustellen. Das Vorgehen, eine derart post hoc definierte Subgruppe separat zu analysieren, wurde interessanterweise vom pharmazeutischen Unternehmen hinsichtlich der Definition „sicher Docetaxel-refraktärer Patienten“ vorgenommen. Dieses Vorgehen wurde vom IQWiG an dieser Stelle allerdings mit dem Hinweis auf eine post hoc definierte Subgruppe abgelehnt (S. 50).

Allgemeiner Diskussionspunkt:

Ist es in der Onkologie allgemein weiterführend, den Endpunkt Gesamtüberleben als einzigen bewerteten Endpunkt zuzulassen (S. 46 und Erläuterung Abschnitt 2.7.2.9.4.)? Es wird aus klinisch-onkologischer Sicht für die TROPIC Studie im Vergleich zu anderen Szenarien in der Onkologie (Bsp. metastasiertes Nierenzellkarzinom, metastasiertes kolorektales Karzinom und entsprechende Möglichkeiten sequenzieller Therapien) im Gegensatz zur Einschätzung des Instituts (das von einem hohen Verzerrungspotential spricht) hier ein geringes Verzerrungspotential durch die Folgetherapie angenommen. Tatsächlich

dürfte in dieser Situation das Verzerrungspotenzial (für onkologische Verhältnisse) sogar so gering wie kaum sonst sein. Es stellt sich demnach die Frage, wie künftig mit dem Endpunkt „progressionsfreie Überlebenszeit“ als Surrogatendpunkt für onkologische Therapien umgegangen werden soll. Die kategorische Ablehnung eines solchen Endpunkts (S. 46) wird kritisch gesehen.

Zusammenfassung

Methodisch ist die Bewertung durch das IQWiG von den oben genannten Kritikpunkten abgesehen sorgfältig durchgeführt. Aus klinischer Sicht nicht weiterführend ist allerdings der Rückzug auf formale Aspekte, z.B. die Aussage, dass der Zusatznutzen im Vergleich zur Docetaxel-Retherapie-Population nicht bewertet werden konnte, da diese Bewertung vom pharmazeutischen Unternehmen nicht vorgelegt wurde. Es ist anzunehmen, dass auch den Experten des IQWiG bekannt ist, dass es schlicht keine Datengrundlage für diesen Vergleich gibt, und dass diese Population derzeit klinisch nicht eindeutig definiert (definierbar) ist, siehe oben. Die Zweckmäßigkeit der Vergleichsgruppe hätte somit durch das IQWiG in Frage gestellt werden müssen.

In Stichpunkten zusammengefasst möchten die Unterzeichnenden den Bericht 114 des IQWiG wie folgt kommentieren:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Arzneimittel sollte „best supportive care“ sein. Auch der geprüfte Vergleich mit Mitoxantron erfüllt bereits die klinischen Voraussetzungen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, zudem mit einer zytotoxischen Substanz. Eine Docetaxel-Retherapie ist aufgrund der derzeit weder wissenschaftlich, noch klinisch definierbaren Population als Vergleichstherapie nicht zweckmäßig.
- Aus klinisch onkologischer Sicht ist eine Therapie, die in der Zweitlinie bei einem metastasierten Tumorleiden einen relevanten Überlebensvorteil erzielt (und 3-4 Monate sind unter den realistischen Möglichkeiten der heutigen Therapie relevant) als echter Fortschritt in der Onkologie zu sehen. Zudem zeigt die aktuelle Datenlage zum Toxizitätsprofil der Substanz aus dem „early-access“ Programm ein Nebenwirkungsprofil, das diese Zweitlinientherapie für die Patienten zu einer attraktiven Option macht.
- Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ hinsichtlich des Endpunkts Mortalität an statistischen Kriterien ist aus klinischer Sicht nicht belastbar und lässt in der derzeitigen Form die für klinische Entscheidungen überzeugende und nachvollziehbare Diskriminationsfähigkeit vermissen. Letztlich ist die statistische Power immer auch eine Frage der Studiengröße. Daher darf hier auch nicht der Weg verbaut werden für Fortschritte bei anderen Entitäten, bei denen randomisierte Studien mit 700-1000 Patienten einfach nicht realisierbar sind. Auch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, wo positive und negative Effekte miteinander (ohne vorab definierten Algorithmus?) verrechnet werden, ist abzulehnen (s.o.).
- Die Betrachtung von post hoc definierten Subgruppen mag interessante Hinweise auf Besonderheiten in verschiedenen Subpopulationen ergeben, darf aber bei nicht vorab spezifizierter Analyse (und entsprechender statistischer „power“ einer Studie) nicht zu so relevanten Schlussfolgerungen wie hier der Definition des Zusatznutzens in Abhängigkeit vom Alter führen.
- Mortalität als entscheidendes Kriterium ist in der Onkologie problematisch, da bei Patienten in einer palliativen Situation andere patientenrelevante Ziele wie Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität eine herausragende Rolle spielen. Hier muss der G-BA mit Patientenvertretern und weiteren Beteiligten wie z.B. Fachgesellschaften eigene Zielkriterien für die Onkologie entwickeln und anwenden.

Schließlich bleibt den Unterzeichnenden anzumerken, dass das jetzige Bewertungsverfahren unabhängig vom aktuellen Präparat Verbesserungspotenzial aufweist.

Leider werden in die Entscheidung über eine mögliche Vergleichstherapie nicht von Beginn an onkologisch tätige Ärzte mit einbezogen, die Erfahrung mit dem Prüfpräparat haben bzw. an den entsprechenden Zulassungsstudien teilgenommen haben. Die Teilnahme von in dieser Weise qualifizierten Fachexperten, ggf. unter Einbeziehung der Deutschen Krebsgesellschaft und anderer Fachgesellschaften, würde die Qualität des Verfahrens deutlich anheben.

Die Frist zur Abgabe von Expertenstellungnahmen bzw. Stellungnahmen der Fachgesellschaften ist im Vergleich zum Gesamtverfahren zu kurz gewählt. Für eine ausführliche und vor allem wissenschaftlich begründete, d. h. durch Literatur unterlegte Stellungnahme werden im Allgemeinen sicher 2 Monate benötigt. Auch dies sollte in weiteren Verfahren berücksichtigt werden.

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Vorstandsmitglied der DKG
Direktor II. Medizinische Klinik
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie
Uniklinik Hamburg Eppendorf

PD Dr. Friedemann Honecker
Oberarzt - Bereichsleiter Urologische Onkologie
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie
Uniklinik Hamburg Eppendorf

Prof. Dr. Peter Albers
Vorstandsmitglied der DKG
Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik
Uniklinik Düsseldorf

Presse-
information