

IQWiG-Berichte – Nr. 165

**Aflibercept (Zaltrap) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-08
Version: 1.0
Stand: 29.05.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-08

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Robert Dengler, Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Catharina Brockhaus
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Lhachimi
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Aflibercept, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Aflibercept, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	24
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	25
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	25
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	26
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	27
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	28
2.7.2.3.2 Studienpool	28
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	29
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	29
2.7.2.4.3 Ergebnisse	29
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	31

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	32
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	32
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	32
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	32
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	33
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	33
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	33
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
3	Kosten der Therapie	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	35
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	37
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	38
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	39
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	40
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	40
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	41
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	41

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	41
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	42
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
6	Literatur	47
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	12
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	13
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	16
Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI	16
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen - unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 die im SOC bei ≥ 5 % und im PT bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten.....	17
Tabelle 12: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	19
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI.....	21
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI.....	23
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP-3A4	Cytochrome P450 3A4
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
KOF	Körperoberfläche
mCRC	metastasiertes kolorektales Karzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
ORR	objektive Ansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PT	MedDRA – Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RIS	Research Information System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management Plan
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept (Zaltrap) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Aflibercept (Zaltrap) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), im Vergleich zu FOLFIRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Die vom pU gewählte Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sollten direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingehen.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (VELOUR). Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Aflibercept + FOLFIRI mit Placebo + FOLFIRI. Eingeschlossen wurden 1226 erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms, die inoperable Metastasen aufwiesen und bei denen es innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie zu einem Rezidiv gekommen war. Die Behandlung – sowohl in Kombination mit Aflibercept als auch für FOLFIRI allein – erfolgte in 14-tägigen Zyklen.

Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Mortalität

Für die Behandlung mit Aflibercept + FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Placebo + FOLFIRI (HR = 0,82 [0,71; 0,93], p = 0,003). Daraus ergab sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kombination von Aflibercept + FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI allein.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren unerwünschten Ereignisse (UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4) und der Therapieabbrüche

aufgrund von UEs lagen im Aflibercept-Arm jeweils statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm (SUE: RR = 1,47 [1,28;1,69], $p < 0,001$; UE mit CTCAE-Grad 3 und 4: RR = 1,34 [1,24;1,43], $p < 0,001$; Therapieabbrüche aufgrund von UE: RR = 2,22 [1,73;2,86], $p < 0,001$).

Für den Endpunkt SUEs zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter ($p = 0,002$). Zwar traten in beiden Subgruppen (Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre) statistisch signifikant mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Aflibercept + FOLFIRI auf als unter Placebo + FOLFIRI. Der Effekt war unter den älteren Patienten (RR 1,88 [1,51; 2,35]) jedoch stärker ausgeprägt als unter den jüngeren (RR 1,27 [1,06; 1,52]).

Zusammengefasst ergibt sich somit für mehrere Endpunkte des Komplexes „Nebenwirkungen“ ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Aflibercept + FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren keine oder keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar. Demnach ist ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Endpunktkategorien nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Aflibercept in der Behandlung von Patienten mit mCRC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl für Patienten < 65 Jahre als auch für Patienten ≥ 65 Jahre positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt für beide Altersstrata in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird für beide Altersstrata in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Endpunkt Abbruch wegen UEs) ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ erreicht. Die Unterschiede im Ausmaß, die sich aufgrund des Belegs einer Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Alter im Endpunkt SUEs ergeben (für Patienten < 65 Jahre: gering, für Patienten ≥ 65 Jahre: erheblich), sind somit in der Abwägung der positiven und negativen Effekte zu vernachlässigen, sodass die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation zusammenfassend abgeleitet wird.

Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende UEs ergibt sich, dass der Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

von „beträchtlich“ auf „gering“ herabzustufen ist. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI zur Behandlung erwachsener Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikation durchgeführt: Aflibercept in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan / 5-Fluorouracil / Folinsäure (FOLFIRI) bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) festgelegt.

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Sie wurde ebenfalls für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sollten ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien (RTCs) eingehen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Aflibercept zur Behandlung von Patienten mit mCRC (bis zum 10.01.2013 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Aflibercept zur Behandlung von Patienten mit mCRC (letzte Suche 10.01.2013)

Eigene Recherche:

- Recherche in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche 18.03.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 2 aufgeführte Studie VELOUR eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VELOUR (EFC10262)	Ja	Ja	Nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studie VELOUR ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit Aflibercept + FOLFIRI im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die VELOUR-Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die VELOUR-Studie. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie für Aflibercept (Zaltrap).

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VELOUR	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (>18 Jahre) mit bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums, für die es nach Versagen eines Oxaliplatin-basierten Therapieregimes keine kurative Behandlung gibt.	FOLFIRI + Aflibercept (N = 612) FOLFIRI + Placebo (N = 614)	Behandlungsdauer: Behandlung bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Arzt Beobachtungsdauer: Entsprechend der Behandlungsdauer; das Überleben wurde nachbeobachtet bis zum Tod oder zum Studienende (Cut-off bei Eintritt von 863 Todesfällen)	178 Zentren in Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika, Südamerika, Australien, Neuseeland, Südafrika, Korea 11/2007 bis 02/2011	Primärer Endpunkt: Verlängerung des Gesamtüberlebens Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich –
Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
VELOUR	FOLFIRI + Aflibercept 4 mg/kg i. v. über 1 Stunde <hr/> FOLFIRI Zusammensetzung: Folinsäure ^a 400 mg/m ² über 120 min Irinotecan 180 mg/m ² über 90 min 5-FU Bolus 400 mg/m ² über 2-4 min 5FU Infusion 2.400 mg/m ² über 46 h Gabe des Therapieregime jeweils im 2-wöchigen Zyklus	FOLFIRI + Placebo	Begleitmedikation: Alle unterstützenden Maßnahmen, die die optimale Pflege des Patienten gewährleisten, konnten während der Studie verabreicht werden. Nicht erlaubt waren systemische Onkologika außer der Studienmedikation, Radiotherapie sowie Antikonvulsiva aus der Gruppe der CYP-3A4 Induktoren.
<p>a: Als d/l-Racemat, im Falle einer Verwendung als l-Isoform sollte die Dosierung halbiert werden CYP-3A4: Cytochrome P450 3A4; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; 5-FU: 5-Fluorouracil; i. v. intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die Studie VELOUR ist eine multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms, die inoperable Metastasen aufwiesen und bei denen es innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie zu einem Rezidiv gekommen war.

Insgesamt wurden 1226 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 612 Patienten zu Aflibercept + FOLFIRI und 614 Patienten zu Placebo + FOLFIRI. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Aflibercept werden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen. Die Studie ist demnach als Ganzes für die Nutzenbewertung relevant. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Studienbehandlungen wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [3]. Das bedeutet für Aflibercept pro Behandlungszyklus eine intravenöse (i. v.) Infusion von 4 mg/kg über eine Stunde. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten eine entsprechende intravenöse Placebo-Infusion über eine Stunde. Unmittelbar nach der Gabe von Aflibercept oder Placebo erhielten alle Patienten FOLFIRI nach folgendem Schema: Infusionen von Irinotecan 180 mg/m² i. v. über 90 Minuten und Leucovorin (Folinsäure) 400 mg/m² i. v. über 2 Stunden, gefolgt von einer Bolusgabe von 5-FU 400 mg/m² i. v. über 2 bis 4 Minuten, mit anschließender Infusion von 5-FU 2400 mg/m² i. v. über 46 Stunden. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte im 2-wöchigen Zyklus. Als Begleitmedikation waren alle unterstützenden Maßnahmen erlaubt, die die optimale Pflege des Patienten gewährleisten. Ausdrücklich ausgeschlossen waren

lediglich systemische Onkologika außer der Studienmedikation, Radiotherapie sowie Antikonvulsiva aus der Gruppe der CYP3A4-Induktoren.

Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten entweder einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder nach Entscheidung von Arzt oder Patient fortgeführt.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie das Gesamtüberleben erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlungsdauer (inklusive Nachbeobachtung) betrug im Mittel (Standardabweichung) im Aflibercept-Arm 22,6 (17,9) Wochen und im Placebo-Arm 24,2 (17,4) Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der letzten Studienmedikation dokumentiert. Das Gesamtüberleben wurde bis Ende der Nachbeobachtungsphase erhoben.

Bei der Studie VELOUR handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie. Gemäß Fachinformation ist Aflibercept zur Behandlung des mCRC nur in Kombination mit FOLFIRI zugelassen. Der in der Studie untersuchte Vergleich von Aflibercept + FOLFIRI vs. (Placebo) + FOLFIRI entspricht damit dem für die vorliegende Fragestellung relevanten Vergleich. Die Studie ist demnach geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Charakteristika Kategorie	Aflibercept +FOLFIRI N = 612	Placebo + FOLFIRI N = 614
VELOUR		
Alter [Jahre]: MW (SD)	59,5 (10,5)	60,2 (10,8)
Geschlecht: [w / m], %	40,4 / 59,6	42,5 / 57,5
ECOG-PS, n (%)		
0	349 (57)	350 (57)
1	250 (40,8)	250 (40,7)
2	13 (2,1)	14 (2,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate] MW (SD)	21,0 (24,1)	20,9 (21,1)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	289 (47,2)	302 (49,2)
Rektosigmoid	123 (20,1)	136 (22,1)
Rektum	197 (32,2)	174 (28,3)
Andere	3 (0,5)	2 (0,3)
Nur Lebermetastasen, n (%)		
Ja	153 (25,0)	146 (23,8)
Nein	459 (75,0)	468 (76,2)
Therapieabbrecher, n (%)		
kompletter Therapieabbruch	593 (96,9)	598 (97,4)
Abbruch nur Aflibercept / Placebo	95 (15,5) ^a	14 (2,3) ^a
a: bezogen auf Safety-Population, Aflibercept + F: N=611, Placebo + F: N=605)		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Für die Charakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Krankheitsdauer, Lokalisation des Primärtumors und den Anteil der Patienten, die ausschließlich Lebermetastasen hatten, zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patienten waren im Mittel rund 60 Jahre alt und die Erkrankung seit ca. 21 Monaten diagnostiziert. Etwa 41 % der Patienten waren Frauen. Bei fast der Hälfte der Patienten war der Primärtumor im Kolon lokalisiert, bei ca. einem Viertel fanden sich nur Lebermetastasen.

Die Gesamtrate der Patienten, die die Behandlung abgebrochen hatten, lag in beiden Behandlungsarmen bei rund 97 %. Dieser Wert beinhaltet jedoch auch die Patienten, die die Therapie wegen Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder nach Entscheidung von Arzt oder Patient abgebrochen haben. Zusätzlich fanden sich im Studienbericht auch Angaben zu dem Anteil der Patienten, die nur einzelne Komponenten der Studientherapie vorzeitig abbrechen (d. h. Aflibercept / Placebo oder FOLFIRI). Bezogen auf die Safety-Population (Aflibercept-Arm N = 611, Placebo-Arm N = 605) betraf dies 134 (21,9 %) der Patienten im Aflibercept-Arm und 27 (4,5 %) der Patienten im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die nur die Behandlung mit Aflibercept bzw. Placebo abgebrochen haben, betrug, 95 (15,5 %) (Aflibercept) und 14 (2,3 %) (Placebo). Der am häufigsten genannte Grund für diesen Therapieabbruch war für beide Behandlungsarme „unerwünschtes Ereignis“ (93 [15,2 %] im Aflibercept-Arm und 12 [2,0 %] im Placebo-Arm).

Obwohl die Behandlung mit Aflibercept gemäß Zulassung grundsätzlich auch für Patienten mit anderen Tumortypen des Kolorektalkarzinoms (wie neuroendokrine Tumoren oder Sarkome) infrage kommt, wurden in die Studie VELOUR nur Patienten mit Adenokarzinomen eingeschlossen, die mit einem Anteil von über 95 % den weitaus überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome ausmachen. Inwiefern die Ergebnisse auch auf Patienten mit den selteneren Tumortypen übertragbar sind, ist unklar.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieses wurde für die Studie VELOUR als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VELOUR	ja	ja	ja	ja	nein	ja	niedrig
FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)
 - Therapieabbruch wegen UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte, nämlich das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechraten (ORR), beide als Endpunkte für Morbidität, herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
VELOUR	ja	nein	nein	Ja	ja	ja	ja

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie	Endpunkte						
	Studienebene	Gesamtüberleben	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
VELOUR	niedrig	niedrig	- ^a	- ^b	niedrig	niedrig	niedrig
a: nicht erhoben b: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht interpretierbar. Daher keine Bewertung des Verzerrungspotenzials. FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; h: hoch; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden in der vorgelegten Studie nicht erhoben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht ebenfalls der Einschätzung des pU, der allerdings keine Bewertung auf Endpunktniveau, sondern zu Nebenwirkungen insgesamt vornahm.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI bei Patienten mit mCRC zusammen. In Tabelle 11 finden sich zusätzliche Informationen zu den häufigsten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patienten (bezogen auf MedDRA-Systemorganklassen [SOC]) bzw. bei mindestens 2 % der Patienten (bezogen auf MedDRA bevorzugte Bezeichnung [PT]) in einem Behandlungsarm auftraten.

Tabelle 9: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunkt	Aflibercept + F		Placebo + F		Aflibercept +F vs. Placebo +F	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p- Wert
VELOUR						
Gesamtüberleben	612	13,5 [12,52;14,95]	614	12,1 [11,07;13,08]	0,82 [0,71;0,93]	0,003 ^a
a: p-Wert aus log-Rank-Test F: FOLFIRI; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Aflibercept + F N = 611	Placebo + F N = 605	Aflibercept +F vs. Placebo+F
	Patienten mit Ereignissen n (%)	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
VELOUR			
Nebenwirkungen			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	606 (99,2)	592 (97,9)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	294 (48,1)	198 (32,7)	1,47 [1,28;1,69] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 und 4)	510 (83,5)	378 (62,5)	1,34 [1,24;1,43] < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	164 (26,8)	73 (12,1)	2,22 [1,73;2,86] < 0,001
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; F: FOLFIRI; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko			

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen - unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 die im SOC bei $\geq 5\%$ und im PT bei $\geq 2\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten

SOC PT	Aflibercept + F N = 611	Placebo + F N = 605
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
VELOUR		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75 (12,3)	42 (6,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	179 (29,3)	146 (24,1)
Neutropenie	153 (25,0)	133 (22,0)
Febrile Neutropenie	26 (4,3)	10 (1,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58 (9,5)	21 (3,5)
Appetit vermindert	21 (3,4)	11 (1,8)
Dehydratation	26 (4,3)	8 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	51 (8,3)	33 (5,5)
Gefäßerkrankungen	145 (23,7)	31 (5,1)
Hypertonie	117 (19,1)	9 (1,5)
Tiefe Beinvenenthrombose	13 (2,1)	11 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	46 (7,5)	29 (4,8)
Lungenembolie	28 (4,6)	21 (3,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	232 (38,0)	139 (23,0)
Diarrhoe	118 (19,3)	47 (7,8)
Übelkeit	11 (1,8)	18 (3,0)
Stomatitis	78 (12,8)	28 (4,6)
Erbrechen	17 (2,8)	21 (3,5)
Abdominalschmerz	27 (4,4)	14 (2,3)
Darmobstruktion	8 (1,3)	12 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	24 (3,9)	9 (1,5)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	17 (2,8)	3 (0,5)
Erkrankung der Nieren und Harnwege	32 (5,2)	8 (1,3)
Proteinurie	18 (2,9)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	134 (21,9)	88 (14,5)
Ermüdung	77 (12,6)	47 (7,8)
Astenie	31 (5,1)	18 (3,0)
Progression einer Erkrankung	19 (3,1)	16 (2,6)
Untersuchungen	38 (6,2)	21 (3,5)
Gewicht erniedrigt	16 (2,6)	5 (0,8)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; F: FOLFIRI; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SOC: MedDRA Systemorgan-klasse (system organ class)		

Für die Bewertung von Aflibercept in der Behandlung von Patienten mit mCRC liegt nur eine relevante Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die vorliegende Studie VELOUR nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1) Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise abgeleitet werden.

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Aflibercept + FOLFIRI ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Im Dossier des pU waren keine relevanten Ergebnisse zur Morbidität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt. Das weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Endpunkte PFS und ORR einen Zusatznutzen in dieser Endpunktkategorie ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im der Studie VELOUR wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Demnach ist ein Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

Die Gesamtraten der SUEs, schwerer UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) und Therapieabbrüche wegen UEs waren unter Aflibercept + FOLFIRI höher als unter Placebo + FOLFIRI. Der Unterschied war jeweils statistisch signifikant. Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die in der Studie beobachteten UEs insgesamt als typische Nebenwirkungen einer antineoplastischen Therapie und durch einen erfahrenen Onkologen beherrschbar einschätzt. Er stellt die Ergebnisse zu verschiedenen Operationalisierungen des Komplexes Nebenwirkungen in Modul 4 des Dossiers zwar dar, ohne sie jedoch explizit in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu berücksichtigen.

Subgruppenanalysen

Sowohl zum Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die Endpunkte zum Komplex „Nebenwirkungen“ lagen Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen vor: ECOG-PS, Vorbehandlung mit Bevacizumab, Alter und Geschlecht. Als einziges relevantes Ergebnis aus

den Subgruppenanalysen ergab sich für das Merkmal Alter (Patienten $< / \geq 65$ Jahre) ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert 0,002) hinsichtlich des Endpunkts SUE. Die Ergebnisse zu dieser Subgruppenanalyse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Subgruppen: RCT, direkter Vergleich – Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Aflibercept + F		Placebo + F		Aflibercept + F vs. Placebo + F	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p- Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Alter						
< 65 Jahre	406	173 (42,6)	372	125 (33,6)	1,27 [1,06; 1,52]	
≥ 65 Jahre	205	121 (59,0)	233	73 (31,3)	1,88 [1,51; 2,35]	
					Interaktion:	0,002 ^b
a: Interaktionstest des Cox-Modells mit Faktor, Behandlungseffekt und Interaktionseffekt von Behandlung und Faktor						
b: Chi-Quadrat-Test (Cochrane Q-Statistik) zur Untersuchung der Subgruppenunterschiede						
F: FOLFIRI; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;						
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;						
RR: relatives Risiko						

Für beide Altersstrata zeigte sich unter Aflibercept + FOLFIRI ein im Vergleich zu Placebo + FOLFIRI statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein SUE. Der Effekt zuungunsten von Aflibercept + FOLFIRI war jedoch bei Patienten ≥ 65 Jahre größer als bei Patienten < 65 Jahre. Für die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wurde daher geprüft, ob sich bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Effekte eine Änderung der Aussage ergibt (siehe Abschnitt 2.5.2).

Weiterhin beschreibt der pU in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.5.1.1) für den Endpunkt Gesamtüberleben verschiedene präspezifizierte Subgruppenanalysen. Der von ihm durchgeführte Interaktionstest ergab jeweils einen Hinweis auf eine Interaktion ($0,05 \leq$ p-Wert $< 0,2$) für die Merkmale „vorbestehender Hypertonus“, „ausschließlich Lebermetastasen“ und „Lokalisation des Primärtumors“. Aufgrund des Vorliegens lediglich eines Hinweises auf Effektmodifikation und vor dem Hintergrund, dass die Analysen für diese drei Merkmale nur für Gesamtüberleben, nicht aber für die Endpunkte zu Nebenwirkungen vorlagen, werden diese Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktbene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2. und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber ergaben sich jeweils Hinweise auf einen größeren Schaden von Aflibercept hinsichtlich der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4). Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UEs ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie VELOUR werden in der nachfolgenden Tabelle 13 um die bewertungsrelevanten Subgruppenergebnisse ergänzt.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI

Endpunkt		Effektschätzer [95 %-KI] Mediane Überlebenszeit bzw. Ereignisanteil Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität			
Gesamtüberleben		HR 0,82 [0,71; 0,93] 13,5 vs. 12,1 Monate p-Wert = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer 0,85 < KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität			
keine bewertbaren Daten vorhanden			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
keine bewertbaren Daten vorhanden			
Nebenwirkungen			
Schwerwie- gende UEs	Alter < 65 Jahre	RR 1,27 [1,06; 1,52] RR ^c 0,79 [0,66;0,94] 42,6 % vs. 33,6 % p-Wert = 0,010 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI ₀ < 1,00 größerer Schaden, Ausmaß: gering
	Alter ≥ 65 Jahre	RR 1,88 [1,51; 2,35] RR ^c 0,53 [0,43; 0,66] 59,0 % vs. 31,3 % p-Wert . <0,001 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Schwere UEs (CTCAE- Grad 3 und 4)		RR 1,34 [1,24;1,43] RR ^c 0,75 [0,70; 0,81] RR ^e : 0,44 [0,36;0,54] 83,5 % vs. 62,5 % p-Wert < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 < KI ₀ < 0,90 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^f bis erheblich ^g
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen		RR 2,22 [1,73;2,86] RR ^c 0,45 [0,35; 0,58] 26,8 % vs. 12,1 % p-Wert < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^h KI ₀ < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
c: Ereignisanteil Aflibercept plus FOLFIRI vs. Placebo plus FOLFIRI (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])
e: Eigene Berechnung: relatives Risiko, Konfidenzintervalle und p-Wert für den Vergleich der Anteile der Patienten ohne Ereignisse (Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI)
f: auf Basis des Vergleichs der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis (Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI)
g: auf Basis des Vergleichs der Anteile der Patienten ohne Ereignis (Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI)
h: Einordnung als schwerwiegende / schwere Nebenwirkung, da im Aflibercept-Arm 75,6 % und im Placebo-Arm 72,6 % der UE, die zum Abbruch führten, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o : obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) ist zu beachten, dass je nach Betrachtung der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis oder der Anteile der Patienten ohne Ereignisse unterschiedliche obere Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls resultieren. Dies hat zur Folge, dass für den Vergleich der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis ein größerer Schaden von Aflibercept + FOLFIRI mit Ausmaß beträchtlich, für den Vergleich der Anteile der Patienten ohne Ereignisse ein größerer Schaden mit Ausmaß erheblich abgeleitet würde. Dies wird bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung: Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Patienten < 65 Jahre: Ausmaß: gering Patienten ≥ 65 Jahre: Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUEs)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ^a bis erheblich ^b (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UEs [CTCAE-Grade 3 und 4])
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs)
a: auf Basis des Vergleichs der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis (Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI) b: auf Basis des Vergleichs der Anteile der Patienten ohne Ereignis (Aflibercept + FOLFIRI vs. Placebo + FOLFIRI) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FOLFIRI: Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl für Patienten < 65 Jahre als auch für Patienten ≥ 65 Jahre positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt für beide Altersstrata in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird für beide Altersstrata in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ (Therapieabbruch wegen UEs) erreicht. Die Unterschiede im Ausmaß, die sich aufgrund des Belegs einer Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Alter im Endpunkt SUEs ergeben, sind somit in der Abwägung der positiven und negativen Effekte zu vernachlässigen, sodass die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation zusammenfassend abgeleitet wird.

Auch die in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen unterschiedlichen Ausmaße für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4), je nach Betrachtung der Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis oder der Anteile der Patienten ohne Ereignisse, haben aus diesem Grund keine Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials insbesondere für Therapieabbrüche wegen UEs ergibt sich, dass der Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI, der sich auf Basis des Gesamtüberlebens ergab, von „beträchtlich“ auf „gering“ herabzustufen ist. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI zur Behandlung erwachsener Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatinhaltigen Regime fortgeschritten ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

VELOUR (EFC10262)

1. Sanofi. Aflibercept versus placebo in combination with irinotecan and 5-FU in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer after failure of an oxaliplatin based regimen (VELOUR): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 27.09.2012 [Zugriff: 25.01.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00561470>.
2. Sanofi-Aventis. A multinational, randomized, double-blind study, comparing the efficacy of aflibercept once every 2 weeks versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with irinotecan / 5-FU combination (FOLFIRI) after failure of an oxaliplatin based regimen: study EFC10262; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
3. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A multinational, randomized, double-blind study, comparing the efficacy of aflibercept once every 2 weeks versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with irinotecan / 5-FU combination (FOLFIRI) after failure of an oxaliplatin based regimen [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 25.01.2013]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000820-42/DE>.
4. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30(28): 3499-3506.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt sind, ist die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan.“

Der pU folgt damit der Festlegung des G-BA, die zusätzlich zu obigem Zitat folgende Ergänzung enthält:

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom im UICC- (Union for International Cancer Control) Krankheitsstadium III bis IV befinden, ohne Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung, und dass eine Polychemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan angezeigt ist. Die Prognose der Patienten in diesem Krankheitsstadium ist schlecht. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu“ [6].

Abweichend von dieser Ergänzung wird nach Rücksprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass bezüglich der Indikation von Aflibercept unter „metastasiert“ ein Stadium M1 im Sinne der TNM-Klassifikation (d. h. ein Krankheitsstadium IV) zu verstehen ist [7,8].

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Aflibercept. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1). Untersucht werden sollten ausschließlich RCTs.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der

patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 an, die einzuschließenden randomisierten kontrollierten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU legt eine Liste der zu betrachtenden Patientencharakteristika vor. Die Darstellung des pU ist ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. In Tabelle 5 der vorliegenden Nutzenbewertung sind nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung relevant sind. Damit wurde vom pU abgewichen, der in Modul 4, Tabelle 4-8 bis 4-12 weitere Patientencharakteristika darstellt.

Endpunkte

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU für die meisten Endpunkte umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind bzw. ob sie zusätzlich ein Surrogat für patientenrelevante Endpunkte darstellen. Es werden alle Endpunkte genannt, die der pU auch in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 nennt.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität von Surrogatendpunkten wird in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden ebenfalls in Abschnitt 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da in Modul 4 des Dossiers nur 1 relevante Studie vorliegt (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2), wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik wird gefolgt.

Darüber hinaus beschreibt der pU, welche Subgruppenmerkmale in der relevanten Studie VELOUR für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben präspezifiziert waren. Weiterhin beschreibt der pU die post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen. Für den Endpunkt Nebenwirkungen stellt der pU jedoch nur für eine Auswahl der Subgruppenmerkmale Ergebnisse dar. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Studienliste des pU ist nachvollziehbar und vollständig.

Ergänzend ist anzumerken, dass der pU die noch laufende Studie AFLAME unter anderem deshalb als nicht relevant für die Bewertung ansieht, weil sie nur Patienten asiatischer Herkunft einschließt. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Allein die Tatsache, dass nur asiatische Patienten eingeschlossen wurden, ist kein hinreichender Ausschlussgrund für eine Studie.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Aflibercept zur Behandlung von Patienten mit mCRC war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da in dieser Indikation keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal sowie dem Firmenregister „Sanofi Clinical Trials“ durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Aflibercept identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält 1 relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie VELOUR zum Vergleich von Aflibercept + FOLFIRI und Placebo + FOLFIRI.

Der Studienpool des pU ist vollständig.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Population der Studie VELOUR sind weitestgehend nachvollziehbar.

Es fehlen jedoch einerseits Angaben zur Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen und andererseits Angaben zur Behandlungsdauer der Patienten in der Studie. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt.

In die Studie VELOUR wurden gemäß den Einschlusskriterien ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinoms des Dick- oder Enddarms (mCRC) eingeschlossen. Adenokarzinome stellen zwar mit über 95 % den weitaus überwiegenden Teil der Kolorektalkarzinome dar [9,10], gemäß Zulassung [3] käme eine Therapie mit Aflibercept aber auch für Patienten mit histologisch anderen Typen, wie Sarkome oder neuroendokrine Tumoren, in Betracht. Die Übertragbarkeit der in der Studie VELOUR beobachteten Effekte auf diese Patientengruppen ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studie VELOUR nicht auf die Patienten mit anderen Tumortypen als Adenokarzinome übertragen.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.4, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Gesamtüberleben

Der pU operationalisiert Gesamtüberleben als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

In Modul 4 des Dossiers stellt der pU folgende, auf der ITT-Population basierende Analysen dar: Vergleich beider Behandlungsarme mittels stratifizierten Log-Rank Tests, Hazard-Ratio mittels stratifizierten Cox-Proportional-Modells sowie mittels Kaplan-Meier-Schätzern dargestellter Überlebenskurven. Diese werden als adäquate Methoden zur Analyse der Überlebenszeit angesehen. Darüber hinaus stellt der pU in Sensitivitätsanalysen den Vergleich des mittleren Gesamtüberlebens in den Behandlungsgruppen dar. Diese wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der Endpunkt Gesamtüberleben über die übrigen Auswertungen hinreichend abgebildet ist.

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Dem pU wird in der Einschätzung nicht gefolgt, dass das PFS und das Tumoransprechen (objektive Ansprechrates, ORR) patientenrelevante Endpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen (vom pU als Verträglichkeit bezeichnet) liefert der pU die folgenden Operationalisierungen:

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4): eingeschlossen
- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbrüche wegen UE: eingeschlossen
- UEs, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt ist durch andere berücksichtigte Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, hinreichend berücksichtigt.

- UEs von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU stellt UEs dar, die mit mehr als 5 Prozentpunkten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auftraten, und im Studienprotokoll präspezifizierte UEs von besonderem Interesse. Die Auswahl der UEs von besonderem Interesse hat der pU in Modul 4 des Dossiers letztlich nicht begründet. Aus den Angaben in Modul 4 geht auch nicht hervor, ob die dargestellten Ergebnisse auf Systemorganklassen oder einzelner bzw. einer Auswahl von Preferred Terms beruht. Es ist darüber hinaus nicht klar, inwiefern der pU die ausgewählten UEs für die Nutzenbewertung heranzieht. Sowohl für die UEs mit einem Unterschied von mindestens 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsgruppen als auch für die UEs von besonderem Interesse stellt er zwar Effektschätzer und Konfidenzintervalle dar, es ist jedoch unklar, ob

und wie er diese Endpunkte in seiner abschließenden Einschätzung zum Zusatznutzen in Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3, berücksichtigt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden, zur Information, zusätzlich die in der Studie VELOUR aufgetretenen häufigen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt (Tabelle 11). Diese Darstellung zeigt, um welche Art von schweren UEs es sich maßgeblich handelt und erlaubt somit eine Einschätzung der Beeinträchtigung für den Patienten.

Kommentare zu Ergebnissen

Die Darstellung der für die vorliegende Bewertung relevanten Ergebnisse ist nachvollziehbar.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse zu den in der Studie VELOUR präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Merkmale ECOG-Performance-Status, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, Vorbehandlung mit Bevacizumab, vorbestehender Hypertonus, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, ausschließlich Lebermetastasen zu Studienbeginn und Lokalisation des Primärtumors dar. Für die relevanten Endpunkte zu UEs stellt der pU hingegen Subgruppenanalysen lediglich für die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status und Vorbehandlung mit Bevacizumab dar. Die Darstellung der Subgruppenanalysen ist daher nicht vollständig. Aufgrund der Unsicherheit, die sich durch die fehlenden Daten zu einzelnen Subgruppenmerkmalen ergab, beschränkte sich die Bewertung auf diejenigen Merkmale, für die vollständige Daten vorlagen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis der Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen
 - Gesamtüberleben
 - Gesamtrate UE
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)
 - Therapieabbrüche wegen UEs

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [11].

Der pU verweist auf die Evidenzstufe Ib, das niedrige Verzerrungspotenzial und die Validität der erhobenen Endpunkte in der eingeschlossenen Studie VELOUR. Der pU führt zudem mit Verweis auf die CPMP-Richtlinien der EMA [12] aus, dass er die hohen Qualitätsanforderungen für die Ableitung von Belegen für die Studie VELOUR als erfüllt ansehe (externe und interne Validität, klinisch relevante und signifikante Effekte, hohe Datenqualität, interne Konsistenz, fehlende Zentrumseffekte, Plausibilität).

Den Einschätzungen des pU hinsichtlich Evidenzstufe und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Validität der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse wird gefolgt. Der Einschätzung, dass auf Basis der Studie VELOUR ein Beleg abgeleitet werden kann, wird nicht gefolgt. Er bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, begründet jedoch nicht hinreichend, warum er diese Anforderungen für die Studie VELOUR als erfüllt ansieht. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so ist an diese Studie und deren Ergebnisse die Anforderung einer außerordentlichen Güte zu stellen. Insgesamt werden diese Anforderungen für die VELOUR-Studie als nicht erfüllt angesehen (vergleiche hierzu Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [11]).

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus, dass auf Basis der Studie VELOUR grundsätzlich maximal die Ableitung von Hinweisen auf z. B. einen Zusatznutzen möglich ist.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Aflibercept in der Behandlung von Patienten mit mCRC. Zur Ableitung des Ausmaßes beruft sich der pU auf den therapeutischen Bedarf in diesem Krankheitsgebiet sowie maßgeblich auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Unterstützend führt er die Ergebnisse zu den Endpunkten PFS und ORR an, die er als patientenrelevant, sowohl für die Morbidität als auch für die Lebensqualität, ansieht. Weiterhin beschreibt der pU zwar den möglichen Schaden von Aflibercept, bezieht die Ergebnisse zu Nebenwirkungen jedoch nicht in seine Gesamtbeurteilung mit ein.

Der Berücksichtigung von PFS und ORR als patientenrelevante Endpunkte seitens des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4). Auch die fehlende Berücksichtigung eines möglichen Schadens ist nicht adäquat.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Aflibercept ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Aflibercept herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu den Surrogatendpunkten PFS und ORR und beschreibt in Modul 4 (Abschnitte 4.2.2, 4.2.5.2 und 4.5.4), warum diese aus seiner Sicht patientenrelevante Endpunkte darstellen.

Der pU gibt darüber hinaus an, dass er den Endpunkt PFS als Surrogatendpunkt, insbesondere für das Gesamtüberleben, ansieht.

Der Einschätzung des pU, dass das PFS und die ORR direkt patientenrelevant sind, wird nicht gefolgt. Da die Überlebenszeit in dieser Studie aber direkt ermittelt werden konnte, ergeben sich aus den entsprechenden Surrogatendpunkten keine neuen Erkenntnisse. Auf eine Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU wird daher verzichtet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, sind – laut Fach- und Gebrauchsinformation – die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels [3]. Der pU beschreibt, dass sich die Patienten in diesem Anwendungsgebiet im Krankheitsstadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC, [8]) befinden und keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Mit Aflibercept steht laut pU erstmals ein zielgerichtetes Therapeutikum zur Verfügung, das nach der Anwendung einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit mCRC ermögliche.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Angaben zur Inzidenz von Darmkrebs (ICD-10 Code C18 bis C21) entnimmt der pU Publikationen des Robert Koch-Instituts (RKI, [13]) sowie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID e. V., [14]). Hiernach ist in Deutschland im Jahr 2008 von geschätzten 35 350 bis 37 027 neuerkrankten Männern und 30 040 bis 30 457 neuerkrankten Frauen (insgesamt 65 390 bis 67 484 Neuerkrankungen) auszugehen. Den Anteil der Patienten mit Kolorektalkarzinom (ICD-10 Code C18 bis C20) an allen Patienten mit Darmkrebs schätzt der pU aus 10 regionalen Krebsregistern [15-24] auf 92,7 % bis 98,7 % für Männer und 94,1 % bis 97,5 % für Frauen.

Angaben zur Prävalenz liegen nur für Darmkrebs allgemein (ICD-10 Code C18-C21) vor. Der pU entnimmt diese sowie die altersspezifischen Erkrankungsdaten einer Publikation des RKI [13]. Hiernach liegt die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz auf Datenbasis des Jahres 2008 bei 190 900 Patienten (103 100 Männer, 87 800 Frauen).

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Zahl der Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung steigt. Auf Grundlage der Daten des RKI aus dem Jahr 2008 schätzt der pU einen Anstieg um 8,3 % für Männer und 3,5 % für Frauen innerhalb von 4 Jahren [13].

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU berechnet ausgehend von der Inzidenz des Darmkrebses zunächst die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms. Diese beträgt für Männer zwischen 32 778 und 36 548 und für Frauen zwischen 28 260 und 29 699. Daraufhin grenzt er die Zielpopulation auf Patienten im Stadium IV der UICC ein (d. h. mit Fernmetastasen). Angaben zu diesem Anteil entnimmt der pU dem Krebsregister Schleswig-Holstein [25] und einer eigenen Marktforschungsstudie (Oncology Analyzer Studie, siehe Dossier Modul 3, Abschnitt 3.2.3, S. 41), welche Anteile zwischen 28,5 % (Krebsregister Schleswig-Holstein) und 56 % (Oncology Analyzer Studie) der Patienten berichten. Zuletzt ermittelt der pU auf Grundlage zweier Marktforschungsstudien den Anteil der Patienten mit mCRC, die nach Oxaliplatin-basierter Therapie weiterbehandelt werden (siehe Dossier Modul 3, Abschnitt 3.2.3, S. 40 bis 42). Es ergaben sich insgesamt 24 % (Oncology Analyzer Studie) bzw. 33 % (Kantar Health Studie) in Erstlinie oder adjuvant mit Oxaliplatin vorbehandelte Patienten. Bei angenommenen 85 % Versicherten in der GKV geht der pU daher von 3549 bis 10 406 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau verständlich und nachvollziehbar. Die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten führt allerdings an verschiedenen Stellen zu Unschärfen. Die in der Berechnung zur Größe der Zielpopulation verwendeten Daten beziehen sich auf das Berichtsjahr 2008 und sind somit von eingeschränkter Aktualität.

Nur dem Krebsregister Schleswig-Holstein ließen sich Angaben zur Stadienverteilung nach UICC entnehmen, deren Übertragbarkeit auf andere Bundesländer nicht beurteilt werden kann. Der vom pU im Rahmen der Oncology Analyzer Studie berichtete Anteil der mCRC-Patienten im Stadium IV weicht von dieser Angabe deutlich ab. Ursachen für diese Abweichungen können nicht ermittelt werden, da u. a. genauere Beschreibungen der in den Marktforschungsstudien Oncology Analyzer und Kantar Health Studie verwendeten Studienmethodik und Datenbasis fehlen. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen.

Der pU unterscheidet in seiner Darstellung zudem keine Subgruppen. Es hat sich aber eine differenzierte Darstellung im Hinblick auf die Subgruppe „Geschlecht“ als relevant herausgestellt:

Der Verbrauch von Aflibercept ist abhängig von der Körperoberfläche (KOF, siehe Abschnitt 3.2.2). Der pU berechnet den Verbrauch auf Grundlage eines Standardpatienten mit 1,70 m Größe und 70 kg Gewicht, ohne eine Begründung für die verwendeten Maßzahlen anzugeben. Da sich die Größe der KOF zwischen Männern und Frauen unterscheidet, erfolgt im Weiteren eine nach Geschlechtern getrennte Darstellung.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt an, dass alle Patienten der Zielpopulation einen erheblichen Zusatznutzen von der Zusatztherapie mit Aflibercept hätten. Die Einschätzungen zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Aflibercept sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Aflibercept ist nur in Kombination mit dem Chemotherapieregime FOLFIRI anzuwenden, welches aus der Wirkstoffkombination Irinotecan [26], 5-Fluorouracil (5-FU, [27]) und Folinsäure [28] besteht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Kombinationschemotherapie FOLFIRI festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Je Zyklus erfolgt die Anwendung von Aflibercept als intravenöse Injektion über eine Stunde, zusätzlich zum 48-stündigen FOLFIRI-Therapieregime gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation [3]. Der pU geht in beiden Therapieregimen der Konsistenz wegen von 3 Behandlungstagen aus, auch um Zeiten zum Infusionswechsel und zur Nachbeobachtung einzukalkulieren. Für Aflibercept + FOLFIRI sowie FOLFIRI allein wird dieser Behandlungszyklus alle 2 Wochen wiederholt.

Die Anzahl der Zyklen bestimmt der pU auf Basis der durchschnittlichen Behandlungsdauer der Patienten in der Zulassungsstudie VELOUR. Hierin wurden Patienten im Aflibercept + FOLFIRI-Arm im Median 9 Zyklen lang behandelt, wobei Aflibercept nur in 7 Zyklen verabreicht wurde, da Therapieanpassungen möglich waren. Patienten mit alleiniger FOLFIRI-Behandlung durchliefen im Median 8 Behandlungszyklen. In der Berechnung des pU ergeben sich hieraus 27 Behandlungstage pro Jahr mit Aflibercept + FOLFIRI und 24 Behandlungstage mit FOLFIRI allein.

Die angesetzte Behandlungsdauer pro Zyklus ist plausibel. Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Aflibercept sowie der im FOLFIRI-Regime verwendeten Arzneimittel beschränken jedoch nicht die maximale Anzahl von Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte lediglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Daher berücksichtigt diese Bewertung neben der durchschnittlichen Dauer der Zulassungsstudie mit 24 Behandlungstagen auch eine kontinuierliche Dauerbehandlung. Hierbei ergeben sich rechnerisch 26 Behandlungszyklen mit insgesamt 78 Behandlungstagen im Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Dosierung von Aflibercept ist abhängig vom Gewicht der Patienten; die Dosierung von Irinotecan, Folinsäure und 5-FU richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) und dem in der Fach- und Gebrauchsinformation von Aflibercept dargestellten FOLFIRI-Regime [3]. Der pU nimmt als Durchschnittswerte 1,70 m Körpergröße und 70 kg Gewicht an. Hieraus errechnet er nach der Du-Bois-Formel eine KOF von 1,81 m². Für Aflibercept ergibt sich pro Zyklus ein Verbrauch von 280 mg, für Irinotecan von 326 mg, für Folinsäure 724 mg/m² und für 5-FU 5068 mg.

Der pU begründet nicht die von ihm angenommenen durchschnittlichen Körpermaße von 1,70 m und 70 kg. Laut RKI liegt das mittlere Erkrankungsalter für Darmkrebs zwischen 71 (Männer) und 75 (Frauen) Jahren [13]. Nach dem Mikrozensus 2009 [29] betragen die durchschnittlichen Körpermaße dieser Altersgruppe 1,69 m und 77 kg. Hieraus errechnet sich eine durchschnittliche KOF von 1,88 m². Auf Grundlage dieser Daten errechnen sich pro Behandlungszyklus folgende Verbräuche: 308 mg Aflibercept, 338 mg Irinotecan, 751 mg Folinsäure und 5254 mg 5-FU.

Da sich Männer und Frauen in ihren Körpermaßen deutlich unterscheiden, bietet sich daneben eine nach Geschlechtern getrennte Betrachtung an. Die durchschnittlichen Körpermaße dieser Altersgruppe betragen für Frauen 1,63 m und 71,3 kg sowie für Männer 1,74 m und 83,3 kg [29]. Hieraus errechnet sich für Frauen eine durchschnittliche KOF von 1,77 m² und für Männer von 1,98 m². Auf Grundlage dieser Daten errechnen sich für Frauen (bzw. für Männer) pro Behandlungszyklus folgende Verbräuche: 285 (333) mg Aflibercept, 318 (357) mg Irinotecan, 708 (793) mg Folinsäure und 4954 (5549) mg 5-FU.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Irinotecan, Folinsäure und 5-FU der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2013. Aflibercept ist in der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.04.2013 gelistet.

Pro Zyklus errechnet der pU für das Regime Aflibercept + FOLFIRI Kosten in Höhe von 2505,77 € und für FOLFIRI allein Kosten in Höhe von 1133,29 €

Die Berechnungen des pU sind nachvollziehbar. Die Reduktion des Pflichtrabatts der Apotheken nach § 130 SGB V von 2,05 € auf 1,75 € verursacht leichte Preisänderungen. Für Irinotecan war bei Abfrage in der Lauer-Taxe vom 01.04.2013 eine preisgünstigere Produktalternative verfügbar.

Unter Berücksichtigung dieser Sachverhalte sowie des Verbrauchs bei 1,88 m² KOF ergeben sich im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI Kosten in Höhe von 2907,90 € und im Therapieregime FOLFIRI allein Kosten in Höhe von 1083,16 €

Bei geschlechtsspezifischer Berechnung ergeben sich pro Zyklus für Frauen (bzw. für Männer) im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI Kosten in Höhe von 2444,35 €

(3011,54 €) und im Therapieregime FOLFIRI allein Kosten in Höhe von 1071,27 € (1186,80 €). Insgesamt ist die medikamentöse Behandlung von Frauen mit Aflibercept günstiger als vom pU angegeben, die Therapie von Männern deutlich teurer.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen für Aflibercept + FOLFIRI ausführlich dar, weist diese allerdings nicht pro Zyklus aus. Es ergeben sich bei Betrachtung eines Zyklus für Aflibercept + FOLFIRI bzw. FOLFIRI allein nach der Berechnung des pU maximale Zusatzkosten in Höhe von 480,39 €. Bei Betrachtung mehrerer Zyklen können die Kosten pro Zyklus sinken, da einige Kostenpositionen als Pauschale quartalsweise anfallen.

Die Kostenberechnung des pU enthält Kostenpositionen aus der Onkologievereinbarung, welche bei dieser Bewertung nicht berücksichtigt werden. Bei der Bestimmung der Kosten für das therapiebegleitend eingesetzte Antiemetikum Ondansetron [30] ergaben sich höhere Kosten als vom pU angenommen. Darüber hinaus zieht das Institut (außer bei kontinuierlicher Therapie) die Berechnung mit Verwurf der vom pU vorgenommenen tablettengenauen Berechnung ohne Verwurf vor. Somit ergeben sich pro Zyklus für Aflibercept + FOLFIRI bzw. für FOLFIRI allein maximale Kosten in Höhe von 290,60 €

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU berechnet Jahrestherapiekosten pro Patient für Aflibercept + FOLFIRI (9 Zyklen, 7 Zyklen mit Aflibercept) in Höhe von 22 262,63 € bzw. für FOLFIRI allein (8 Zyklen) von 11 308,74 €. Pro Zyklus errechnet der pU für das Regime Aflibercept + FOLFIRI Gesamtkosten in Höhe von 2473,63 € und für FOLFIRI allein in Höhe von 1413,59 €. Bei der Berechnung wurde die Verabreichung von Aflibercept in 7 Zyklen sowie die quartalsweise anfallenden Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen im Regime Aflibercept + FOLFIRI auf 9 Zyklen und im Regime FOLFIRI allein auf 8 Zyklen umgelegt

Die Berechnungen sind basierend auf den Annahmen des pU nachvollziehbar.

Bei Berechnung der Jahrestherapiekosten unter den oben dargestellten Annahmen ergeben sich pro Zyklus 3198,50 € im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI bzw. 1373,76 € im Therapieregime FOLFIRI allein.

Bei Berechnung der Jahrestherapiekosten getrennt nach Geschlechtern ergeben sich pro Zyklus für Frauen (für Männer) im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI Kosten in Höhe von 2734,95 € (3302,14 €), im Therapieregime FOLFIRI allein Kosten in Höhe von 1361,87 € (1477,40 €).

Bei 8 Behandlungszyklen betragen die Kosten im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI 25 185,82 €, im Therapieregime FOLFIRI allein 10 587,90 €. Für Frauen (für Männer) errechnen sich im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI 21 477,42 € (26 014,94 €), im Therapieregime FOLFIRI allein 10 492,78 € (11 417,02 €).

Bei kontinuierlicher Behandlung und 26 Behandlungszyklen betragen die Kosten im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI 81 495,59 €, im Therapieregime FOLFIRI allein 34 052,35 €. Für Frauen (für Männer) ergeben sich im Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI 69 443,29 € (84 190,23 €), im Therapieregime FOLFIRI allein 33 743,21 € (36 746,99 €).

Die Kosten pro Behandlungszyklus beim Therapieregime Aflibercept + FOLFIRI liegen in dieser Bewertung trotz geringerer angenommener Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen über den vom pU berechneten Kosten. Die Ursache hierfür liegt vor allem in höher berechneten Arzneimittelkosten aufgrund höher angenommener Verbräuche. Insbesondere die Therapie von Männern ist in diesem Regime deutlich teurer. Bei Betrachtung von 8 Behandlungszyklen liegen die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten im Rahmen der vom Institut berechneten, wobei wiederum bei Männern mit höheren Kosten zu rechnen ist. Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Behandlung wurden vom pU nicht ausgewiesen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht auf Basis einer eigenen Marktbeobachtungsstudie von einem Anteil von 20 % bei Markteintritt aus und erwartet bis ins Jahr 2017 einen Anstieg des Marktanteils auf 35 %. Die zur Verfügung stehenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu Studienmethodik, Datengewinnung oder Patientencharakteristika, wodurch die Aussagekraft der Angaben nicht beurteilt werden kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation weist aufgrund der Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unschärfen auf, nicht zuletzt aufgrund intransparenter Studienmethodik; insgesamt ist sie aber nachvollziehbar und plausibel.

Die Jahrestherapiekosten unterscheiden sich aufgrund der Dosierung nach Körperoberfläche zwischen Männern und Frauen. Insbesondere bei den Männern ist mit höheren Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben zu rechnen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise sowohl den Wirkmechanismus von Aflibercept als auch den der anderen, üblicherweise in der Therapie von mCRC eingesetzten Wirkstoffe. Die Beschreibungen sind ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Abschnitt 2.2 des Dossiers wird der Zulassungsstatus national und international hinreichend beschrieben. Es lagen in dem für die vorliegende Bewertung relevanten Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Aflibercept in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vorgelegten Daten ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Aflibercept + FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI für erwachsene Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Als Größe der GKV-Zielpopulation (erwachsene Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist) gibt der pU 3549 bis 10 406 Patienten an. Diese Berechnung ist nachvollziehbar; allerdings führt die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten zu Unschärfen.

Der pU unterscheidet in seiner Darstellung nicht zwischen den Geschlechtern. Da sich der Verbrauch zwischen Männern und Frauen deutlich unterscheidet, stellt das Institut auch eine geschlechtsspezifische Darstellung zur Verfügung.

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Aflibercept + FOLFIRI	Zielpopulation gesamt	3549–10 406 ^a	Die Angaben des pU sind plausibel.
	Davon: Männer	1955–5774 ^b	Keine Angaben des pU
	Frauen	1594–4632 ^b	Keine Angaben des pU
a: Angabe des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der pU stellt die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die zu bewertende Therapie Aflibercept + FOLFIRI und die zweckmäßige Vergleichstherapie FOLFIRI allein ausführlich dar. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten legt der pU die durchschnittliche Behandlungsdauer der Patienten in der Zulassungsstudie VELOUR zugrunde (Aflibercept + FOLFIRI: 9 Zyklen, davon 7 Zyklen mit Aflibercept; FOLFIRI allein: 8 Zyklen). Das Institut weist hingegen die Jahrestherapiekosten neben der Darstellung pro Behandlungszyklus und der nach der Fach- und Gebrauchsinformation maximalen Behandlungsdauer (26 Zyklen pro Jahr) auch für 8 Behandlungszyklen aus.

Die Therapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel unterscheiden sich nur in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Aflibercept + FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	22 262,63 ^a	Der pU legt der Berechnung 9 Behandlungszyklen zugrunde, davon 7 mit Aflibercept. Pro Zyklus errechnet der pU mittlere Kosten in Höhe von 2473,63 €. Das Institut berechnet pro Zyklus Kosten in Höhe von 3198,50 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 25 185,82 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 81 495,59 € ^b .
	davon Männer	keine Angabe des pU	Pro Zyklus ergeben sich 3302,14 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 26 014,94 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 84 190,23€ ^b .
	Frauen	keine Angabe des pU	Pro Zyklus ergeben sich 2734,95 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 21 477,42 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 69 443,29€ ^b .
FOLFIRI	Erwachsene Patienten mit mCRC, das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist	11 308,74 ^a	Der pU legt der Berechnung 8 Behandlungszyklen zugrunde. Pro Zyklus errechnet der pU mittlere Kosten in Höhe von 1413,59 €. Das Institut berechnet pro Zyklus Kosten in Höhe von 1373,76 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 10 587,90 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 34 052,35 € ^b .
	davon Männer	keine Angabe des pU	Pro Zyklus ergeben sich 1477,40 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 11 417,02 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 36 746,99 ^b .
	Frauen	keine Angabe des pU	Pro Zyklus ergeben sich 1361,87 € ^b , für 8 Zyklen berechnen sich 10 492,78 € ^b und bei kontinuierlicher Behandlung mit 26 Zyklen 33 743,21€ ^b .
a: Angabe des pU b: Berechnungen des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mCRC: metastasiertes kolorektales Karzinom			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Zaltrap (Aflibercept) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan (RMP) dargelegt. Generell sollte Zaltrap unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung im Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln angewendet werden.

Zaltrap wird in Kombination mit dem FOLFIRI-Regime als intravenöse Infusion in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Der Behandlungszyklus wird alle 2 Wochen wiederholt und bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt. Vor einer geplanten Operation sollte Zaltrap für eine Dauer von mindesten 4 Wochen abgesetzt werden.

Für den Fall des Auftretens bestimmter Unverträglichkeiten/Nebenwirkungen sind in der Fachinformation genaue Anweisungen hinsichtlich der Aufschiebung und/oder Dosisanpassung der Behandlung aufgeführt.

Gegenanzeigen bestehen für die Überempfindlichkeit gegen Aflibercept oder einen der sonstigen Bestandteile und für die Anwendung am Auge/intravitreale Anwendung aufgrund der hyperosmotischen Eigenschaften von Zaltrap. Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung und Gegenanzeigen zur der Kombinationschemotherapie FOLFIRI sind den jeweiligen Fachinformationen für 5-FU, Folinsäure und Irinotecan zu entnehmen.

Die Behandlung mit Zaltrap ist aus folgenden Gründen abzubrechen:

- *starke Blutung,*
- *gastrointestinale Perforation,*
- *Fistelbildung,*
- *Hypertonie, die mit antihypertensiver Therapie nicht angemessen kontrolliert werden kann, oder*
- *Auftreten einer hypertensiven Krise oder einer hypertensiven Enzephalopathie,*
- *arterielle thromboembolische Ereignisse,*
- *venöse thromboembolische Ereignisse, Grad 4 (einschließlich Lungenembolie),*
- *nephrotisches Syndrom oder thrombotische Mikroangiopathie,*

- *schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Bronchospasmus, Dyspnoe, Angioödem und Anaphylaxie),*
- *gestörte Wundheilung, die ein medizinisches Eingreifen erforderlich macht,*
- *posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (auch bekannt unter der Bezeichnung reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom).*

Weiterhin werden besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt.

Es bestehen keine bekannten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Dennoch sollten Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, während der Behandlung mit Zaltrap eine Schwangerschaft zu vermeiden, und über eine mögliche Gefährdung des Fötus unterrichtet werden. Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer sollten während und bis mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Für Aflibercept existiert ein RMP, der wichtige identifizierte Risiken bewertet und von der Zulassungsbehörde genehmigt wurde. Zusätzlich zur routinemäßigen Pharmakovigilanz werden für spezielle Risiken/ Populationen gezielt weitere Sicherheitsdaten erhoben. Es sind jedoch keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich, die über die entsprechenden Angaben in Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 08.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. Sanofi. Zaltrap 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 14.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 14.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555 - 574.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2012-B-019; Aflibercept zur Behandlung des metastasierten kollektoralen Karzinoms [unveröffentlicht]. 2012.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). AW: Frage zur Zulassung von Aflibercept. E-Mail an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 14.05.2013.
8. Wittekind C, Meyer HJ. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
9. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: Onkopedia. 09.2012 [Zugriff: 15.01.2013]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>.
10. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi M, Graeven U et al. Rektumkarzinom [online]. In: Onkopedia. 09.2012 [Zugriff: 15.01.2013]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 15.05.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 23.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
13. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile.
14. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner): C18-C21 Darm [online]. In: GEKID-Atlas. 12.2011 [Zugriff: 03.08.2012]. URL: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C18-C21&Year_from=2008&Year_to=2008&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on.
15. Krebsregister Baden-Württemberg. Auswertungen / Analysen [online]. 03.06.2012 [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://www.krebsregister-bw.de/Auswertungen-Analysen.384.0.html>.
16. Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern Registerstelle. Datenbankabfrage: Region Bayern; Diagnosen C18, C19, C20; Diagnose C18-C21; Fallzahlen (ohne DCO); 2008; Gruppierung nach Geschlecht [online]. In: Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern. 08.02.2011 [Zugriff: 02.08.2012]. URL: http://www.krebsregister-bayern.de/PHP/Abfrage_D.php.
17. Bremer Krebsregister Registerstelle. Datenbankabfrage: Dickdarm (ICD-10 C18); Rektosigmoid, Übergang (ICD-10 C19); Rektum (ICD-10 C20); Darm (C18-C21); 0 bis 85+; beide Geschlechter; 2008 [online]. In: Bremer Krebsregister. [Zugriff: 02.08.2012]. URL: http://www.bips.uni-bremen.de/bkr_data/index.php.
18. Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz. Datenbankabfrage: Dickdarm, Rektum und Anus (ICD-10 C18-C21); Dickdarm (ICD-10 C18); Rektosigmoid (ICD-10 C19); Rektum (ICD-10 C20); 0 bis 85+; Männer; 2008; Fallzahlen - Zeitreihe [online]. In: Krebsregister Hamburg. [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://www.krebsregister-hamburg.de/>.
19. Landesärztekammer Hessen. Vertrauensstelle des Krebsregisters Hessen [online]. 03.05.2011 [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://laekh.de/krebsregister/hessisches-krebsregister>.

20. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Datenbankabfrage: Dickdarm (ICD-10 C18); Rektosigmoid, Übergang (ICD-10 C19); Rektum (ICD-10 C20); Anus und Analkanal (ICD-10 C21); von 0 bis 85+; beide Geschlechter; 2008; Fallzahlen - Zeitreihe [online]. In: Epidemiologisches Krebsregister NRW - DB Westfalen-Lippe. 31.12.2011 [Zugriff: 02.08.2012]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=115&no_cache=1.
21. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen Registerstelle. Datenbankabfrage: Dickdarm (ICD-10 C18); Rektosigmoid, Übergang (ICD-10 C19); Rektum (ICD-10 C20); Anus und Analkanal (ICD-10 C21); 0 bis 85+; beide Geschlechter; 2008; Fallzahlen - Zeitreihe [online]. In: Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/wp-db-2006/index.php>.
22. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Krebs in Rheinland-Pfalz: Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz für das Jahr 2008 [online]. 11.2011 [Zugriff: 13.05.2013]. URL: http://www.krebsregister-rheinland-pfalz.de/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/KRRLP/pdf/Jahresberichte/Krebs_in_Rheinland-Pfalz_2008.pdf&t=1368527933&hash=45cd00822e5cdce117628b544f6f2703.
23. Ministerium für Soziales, Gesundheit, Frauen und Familie Saarland. Datenbankabfrage: Dickdarm (ICD-Nr. 153); Rektum (ICD-Nr. 1541); Dick- und Mastdarm (ICD9 153 + 154); von 0 bis 85+; beide Geschlechter; 2008; multiple Tumoren; Fallzahlen - Zeitreihe [online]. In: Epidemiologisches Krebsregister Saarland. [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
24. Registerstelle Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage: Dickdarm (ICD-10 C18); Rektosigmoid, Übergang (ICD-10 C19); Rektum (ICD-10 C20); Anus und Analkanal (ICD-10 C21); von 0 bis 85+; beide Geschlechter; 2008; Fallzahlen - Zeitreihe [online]. In: Krebsregister Schleswig-Holstein. [Zugriff: 02.08.2012]. URL: <http://www.cancer-sh.de/datenbank/index.html>.
25. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Schmidt-Römhild; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
26. Fresenius Kabi. Irinotecan Kabi 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 14.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Medac. 5-FU medac 50 mg/ml: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 14.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Teva. Calciumfolinat-GRY Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 14.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

29. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. [Zugriff: 05.04.2013]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

30. Ratiopharm. Ondansetron-ratiopharm 4 mg Filmtabletten, Ondansetron-ratiopharm 8 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 14.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dengler, Robert	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Haß, Maria, Deutsche ILCO e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?