

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	24. Juni 2013
Stellungnahme zu	Aflibercept (Zaltrap), Nr. 165, A 13-08, Version 1.0, 29.05.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Schätzungen zufolge erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2010 etwa 73.000 Menschen an Darmkrebs. Die Inzidenz der Erkrankung ist von 1980 bis 2006 um 34 % bei Männern und 26 % bei Frauen gestiegen (1).</p> <p>Bei etwa 50–60 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) treten im Verlauf der Erkrankung Metastasen auf, darunter bei ca. 80–90 % nicht resezierbare Lebermetastasen. Die Metastasen entwickeln sich meistens sekundär nach initialer Behandlung lokal begrenzter CRC. Bis zu einem Drittel der Patienten haben jedoch bereits initial (bei Diagnose) eine in die Leber metastasierte Erkrankung (2).</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem CRC (mCRC), die eine Erstlinientherapie auf der Basis von 5-Fluoruracil (5-FU)/Leukovorin (LV) und Oxaliplatin (FOLFOX), wie in der Zulassungsstudie für Aflibercept (3), oder Capecitabin/Leukovorin und Oxaliplatin (CapeOx) erhalten haben, werden aktuell folgende Therapieoptionen als Zweitlinientherapie empfohlen:</p> <p>❖ 5-Fluoruracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine +/- Bevacizumab oder Aflibercept bzw. bei Tumoren mit KRAS-Wildtyp +/- Cetuximab oder Panitumumab (2).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kürzlich publizierte Ergebnisse einer offenen Phase-III-Studie (ML18147; (4)) zeigen, dass eine Fortführung einer in der Erstlinientherapie begonnenen Behandlung mit Bevacizumab (Inhibitor von „Vascular Endothelial Growth Factor“, VEGF), zusätzlich zu einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Zweitlinien-Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS) (primärer Endpunkt) um 1,4 Monate verlängert: von 9,8 Monaten nach Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierter Chemotherapie auf 11,2 Monate nach Chemotherapie plus Bevacizumab. Diese Ergebnisse wurden als Bestätigung der Hypothese angesehen, dass eine Fortführung der VEGF-Hemmung durch Bevacizumab für Patienten mit mCRC von Nutzen ist (4).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewer- tung Seiten 4, 25	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet folgendermaßen:</p> <p>„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.“</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht sowohl dem Kontrollarm der Zulassungsstudie für Aflibercept (VELOUR; (3)) als auch der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Autoren begründen in der Publikation der Zulassungsstudie für Aflibercept den Verzicht auf einen aktiven Wirkstoff im Vergleichsarm mit dem Fehlen von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die eine Verlängerung des Überlebens von Patienten mit mCRC durch FOLFIRI kombiniert mit einem Angiogenese-Hemmer überzeugend zeigen konnten. Diesem Argument kann aus Sicht der AkdÄ zugestimmt werden, da Ergebnisse der ML18147-Studie (Zeitraum der Rekrutierung von Patienten: 1.2.2006–9.6.2010; (4)) zu Beginn der Zulassungsstu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Sei- ten 4, 10	<p>die für Afibercept (Zeitraum der Rekrutierung von Patienten: November 2007 – März 2010; (3)) noch nicht vorlagen.</p> <p>Auch ein indirekter Vergleich der ML18147- und der VELOUR-Studie kommt aufgrund der Unterschiede in der Erst- und Zweitlinien-Chemotherapie sowie den verwendeten Ein- bzw. Ausschlusskriterien in diesen beiden Studien (3;4) nicht in Betracht.</p> <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Eingeschlossen wurde als einzige Studie die Zulassungsstudie (VELOUR-Studie) (3). Aus Sicht der AkdÄ gibt es verschiedene Kritikpunkte an dieser Studie, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Afibercept erschweren.</p> <p>30,4 % der Patienten im Afibercept-Arm und 30,5 % der Patienten im Placebo-Arm hatten Bevacizumab in der Erstlinientherapie erhalten (3). Inwieweit daraus eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Afibercept in der Zweitlinientherapie resultiert, ist unklar. In der VELOUR-Studie zeigte sich kein überzeugender Nutzen von Afibercept bei Patienten mit mCRC, die zuvor bereits Bevacizumab erhalten hatten (3;5). Darüber hinaus hatte die VELOUR-Studie insgesamt nicht die statistische Power, um in kleinen Subgruppen – wie Bevacizumab-Vorbehandlung vs. Bevacizumab-naive Patienten – eine statistisch signifikante Überlegenheit der zusätzlichen Gabe von Afibercept gegenüber Pla-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cebo eindeutig zu belegen.</p> <p>Etwa 98 % der Patienten in der VELOUR-Studie hatten einen guten Allgemeinzustand (Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1; d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = gehfähig). Dies ist, ebenso wie das mediane Alter der Patienten (61 Jahre), für die im klinischen Alltag behandelten Patienten nur bedingt repräsentativ. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. den für Patienten mit mCRC relevanten „patient reported outcomes“ wurden nicht erhoben. Bei einem medianen Überleben in dieser klinischen Situation von etwa 10–13 Monaten (6) sind jedoch derartige Daten unverzichtbar, insbesondere angesichts der höheren Toxizität von Afibercept und der eher moderaten Verlängerung des OS durch zusätzliche Verabreichung dieses Wirkstoffes. Nebenwirkungen (Grad 3 oder 4) wurden bei 62,5 % der Patienten im Placebo-Arm und 83,5 % im Afibercept-Arm dokumentiert. Zu einem endgültigen Therapieabbruch führten Nebenwirkungen im Placebo-Arm bei 12,1 % und im Afibercept-Arm bei 26,8 % der Patienten (6).</p> <p>Ebenfalls wichtig sind geeignete Biomarker, welche erlauben, diejenigen Patienten zu identifizieren, die am meisten von einer Therapie mit Afibercept profitieren würden. Solche fehlen jedoch bislang. Außerdem hätte untersucht werden müssen, ob der KRAS-Mutationsstatus einen Einfluss auf das Ergebnis einer Therapie mit Afibercept hat, da solche Effekte möglich sind (4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 4, 16	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Insgesamt zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil von 1,4 Monaten im Median für Aflibercept gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit FOLFIRI.</p> <p>Auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich ein Vorteil im Aflibercept-Arm mit 6,9 Monaten (Median) vs. 4,67 Monaten (Median) im Standardarm.</p> <p>Inwieweit derartig geringe Effektstärken hinsichtlich des Nutzens neuer onkologischer Wirkstoffe tatsächlich für Patienten relevant sind – auch angesichts der häufig begrenzten externen Validität von Zulassungsstudien – wird kontrovers diskutiert (8, 9). Deshalb wird in der aktuellen „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ (5) für diese Situation auch gefordert, eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten nachzuweisen (7–9). Dies ist in der VELOUR-Studie nicht geschehen!</p> <p>Aus diesem Grund erscheint der AkdÄ die „Verrechnung“ der Toxizität durch die Herabstufung des Zusatznutzens von „beträchtlich“ auf „gering“ auch als nicht ausreichend. Aus Sicht des klinisch tätigen Onkologen hat Aflibercept derzeit keinen klar erkennbaren Zusatznutzen, da in der VELOUR-Studie bei erhebli-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>cher Toxizität allenfalls eine minimale quantitative, aber nicht <i>qualitative</i> Veränderung im Überleben gezeigt werden konnte. Dies korreliert auch mit der „divergent position“, welche von Mitgliedern der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA vertreten wurde, in welcher Aflibercept nur einen moderaten klinischen Vorteil bezüglich OS und PFS bietet, jedoch substantielle Toxizität aufweist. Diese „divergent position“ bezeichnet sogar das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aflibercept als negativ und moniert, dass wichtige Fragen zur Nutzen-Risiko-Relation dieses Arzneimittels bei Ausbleiben weiterer Studien unbeantwortet bleiben werden, insbesondere auch bezüglich geeigneter Biomarker (6). Ohne adäquate Daten zur positiven Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. tumorbedingten Symptome durch Aflibercept in Kombination mit Chemotherapie ist ein relevanter Zusatznutzen dieses Wirkstoffs in der Zweitlinientherapie von Patienten mit mCRC nicht anzunehmen.</p> <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Aufgrund der oben genannten Kritik an der für die Zulassung von Aflibercept relevanten VELOUR-Studie stimmt die AkdÄ der IQWiG-Bewertung nicht vollumfänglich zu. Für einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hätten vom pU Daten zu „patient reported outcomes“ bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt werden müssen.</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht anhand der Daten aus der VELOUR-Studie allenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afibercept in der oben genannten Indikation. Der Beschluss zur Nutzenbewertung sollte befristet werden und in klinischen Studien nach der Zulassung (Phase IV) rasch sowohl die Wirksamkeit von Afibercept – jeweils in Kombination mit Chemotherapie – mit der Wirksamkeit anderer Angiogenese-Hemmstoffe verglichen als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al.: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008. Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG. Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp); Version 3.2013. 2013.
3. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R 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: 3499-3506.
4. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29-37.
5. EMA: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119966.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf). Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. Stand: 13. Dezember 2012.
6. EMA: Zaltrap - aflibercept: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002532/WC500139710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002532/WC500139710.pdf). Doc. Ref. EMA/755420/2012; EMEA/H/C/002532. Stand: 15. November 2013.
7. Ludwig W-D, Schott G: Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. Monitor Versorgungsforschung 2013; 03/2013: 29-33.
8. Ludwig W-D, Schott G: Neue Arzneimittel in der Onkologie: Merkmale klinischer Zulassungsstudien und Argumente für die rasche Durchführung unabhängiger klinischer Studien nach der Zulassung. Onkologie - International Journal for Cancer Research and Treatment 2013; Vol. 36, Supplement 2: 17-22.
9. Ocana A, Tannock IF: When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst 2011; 103: 16-20.