

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

24. Juni 2013

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

Aflibercept

Vorgangsnummer 2013-03-01-D-058

IQWiG Bericht Nr. 165, veröffentlicht am 29. Mai 2013

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Aflibercept
 4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 4. 3. Symptomatik
 4. 4. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. 5. Lebensqualität
 4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Aflibercept als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom ist die erste Frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels in dieser häufigen Tumorentität. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass ein geringer Zusatznutzen besteht.

Aflibercept ist das erste Arzneimittel in der Zweitlinientherapie des kolorektalen Karzinoms, für das nach einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen und Oxaliplatin eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen wurde. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht dem Standard in Deutschland.
- Die progressionsfreie und die Gesamt-Überlebenszeit werden signifikant verlängert.
- Die Nebenwirkungen von Aflibercept sind sowohl durch die angiogenetische Wirkung als auch durch eine Verstärkung von Nebenwirkungen der Chemotherapie bedingt. Sie sind relevant, beherrschbar und reversibel.
- Die Qualität der Studiendaten ist hoch.
- Leider fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Daten zur Beeinflussung der Krankheitssymptomatik und zur Lebensqualität der Patienten.

2. Einleitung

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumoren. Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahre 2006 bei 69.000, für das Jahr 2010 wurden 73.000 Erkrankungsfälle erwartet [1]. Darmkrebs liegt damit bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz ist in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, bis 2006 bei Männern um 34% und bei Frauen um 26%. Die Mortalität ist in diesem Zeitraum gesunken, bei Frauen stärker als bei Männern.

Die Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert [2, 3]. Früher galt die Therapie im Stadium IV ausschließlich als palliativ. Inzwischen ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25 % der Patienten mit resektablen Lebermetastasen ein kuratives Potential besteht

Bei Patienten mit multiplen, nicht resektablen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Als Bausteine der medikamentösen Behandlung standen bisher zur Verfügung:

- Fluoropyrimidine: 5-Fluorouracil/Folinsäure, Capecitabin
- weitere Zytostatika: Irinotecan, Oxaliplatin
- Anti-EGFR Antikörper: Cetuximab, Panitumumab
- Anti-Antiangiogenese: Bevacizumab

3. Stand des Wissens

Angiogenese, die Bildung neuer Blutgefäße, ist ein wichtiges Element der Entstehung von Metastasen. Der Prozess der Angiogenese ist im Körper komplex reguliert. Fördernd sind Botenstoffe der VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Familie. Diese binden spezifisch an einen von drei Rezeptoren (VEGFR-1,-2,-3). Die Expression von VEGF und die Gefäßdichte sind beim Kolonkarzinom mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert [4].

Als erste Substanz mit antiangiogenem Wirkmechanismus wurde Bevacizumab (Avastin®) im Jahr 2005 zugelassen. Bevacizumab ist ein monoklonaler, durch Bindung an den Liganden VEGF-A wirksamer, humanisierter Antikörper. In Kombination mit 5-FU/Folinsäure, mit

Capecitabin oder in Kombination dieser Fluoropyrimidine mit Irinotecan oder Oxaliplatin werden Remissionsraten von 40 – 45% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt. In einem speziellen Protokoll (Irinotecan und 5-FU Bolus-Gabe: IFL-Schema) wurde auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der Erstlinientherapie erreicht [5]. Auch in der Zweitlinientherapie wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt [6, 7]. Häufige Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien zu Bevacizumab waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener kritische Komplikationen sind arterielle thrombembolische Ereignisse und Perforationen im Gastrointestinaltrakt.

Viele Patienten in der metastasierten Situation sind heute auch nach Versagen einer Erstlinientherapie in gutem Allgemeinzustand. Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Intention sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert [2, 3]. Bis zu 4 Therapielinien sind in randomisierten Studien hinsichtlich ihres Nutzens für die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität gesichert. Eine Registeranalyse an 500 Patienten mit fortgeschrittenem, kolorektalem Karzinom zeigt, dass 68% eine Zweitlinien-, 45% eine Drittlinien- und 25% eine Viertlinientherapie erhielten [iOMEDICO, 2013].

Aflibercept ist ein neues, rekombinant hergestelltes Fusionsprotein. Es enthält Anteile von VEGF und bindet spezifisch an die VEGF Rezeptoren 1 und 2. In Phase I Studien wurde die optimale Dosierung festgelegt und eine Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie beobachtet [8].

Die Wirksamkeit von Aflibercept wurde in Kombination mit 5FU, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI-Schema) in der Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom getestet, d.h. nach Vortherapie für das metastasierte Stadium oder nach Krankheitsprogression innerhalb von bis zu 6 Monaten nach einer adjuvanten Therapie (VELOUR Studie, [9]). In der Vortherapie hatten die Patienten jeweils ein Fluoropyrimidin und Oxaliplatin erhalten. Vergleichstherapie war die identische Kombinationschemotherapie mit Placebo. Die Daten zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zweitlinientherapie mit Aflibercept bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Van Cutsem [9]	Zweitlinie, nach Oxaliplatin	FFaIr ⁶	FFaIr + Afl	1226	11,1 ⁷ vs 19,8 p < 0,001	4,67 vs 6,90 0,758 ⁸ p < 0,0001	12,1 vs 13,5 0,817 p = 0,0032

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Therapie: Afl – Aflibercept, F – 5Fluorouracil, Fa – Folinsäure, Ir – Irinotecan; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Diese Daten haben dazu geführt, dass Aflibercept im März 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.

4. Dossier und Bewertung von Aflibercept

4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die VELOUR Studie wurde in West- und Osteuropa, in Nord- und Südamerika, in Australien, Neuseeland, Südafrika und Korea durchgeführt. Aus Deutschland waren 34 Patienten aus 5 Zentren eingeschlossen.

Eine Abweichung zur Versorgung in Deutschland ist das Fehlen von Daten einer *K-RAS* Mutation im Tumorgewebe. Diese genetischen Veränderungen sind prädiktiv für den Nicht-Nutzen von EGFR-Antikörpern in allen Therapielinien. Der *K-RAS*-Status bestimmt die Auswahl der Vortherapie (hier Erstlinientherapie) mit. Bei Patienten mit mutiertem *KRAS*-Gen werden keine Kombinationen von Chemotherapie mit EGFR-Antikörpern (Cetuximab, Panitumumab) eingesetzt. Beim Fehlen der Mutation (ca. 60% der Patienten) werden diese häufig in der Erstlinie eingesetzt, überwiegend in Kombination mit FOLFIRI.

Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Aflibercept zu behandelnden Patienten.

60% der Patienten erhielten nach der Behandlung mit FOLFIRI und Aflibercept bzw. Placebo mindestens eine weitere Folgetherapie. Dieser Anteil liegt höher als in den oben beschriebenen deutschen Registerdaten, stimmt aber weitgehend mit den Beobachtungen aus anderen in Deutschland durchgeführten jüngeren Phase III-Studien überein. Dieser Punkt ist relevant, da durch eine andere Gestaltung der weiteren Therapielinien der absolute - und vor allem relative - Effekt der Intensivierung der Zweitlinientherapie, wie in dieser Studie, anders beurteilt werden könnte. Da dies nicht der Fall ist, dürfte der in der Studie erzielte Zugewinn auch in der relativen und absoluten Wertigkeit vergleichbar sein.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standardchemotherapie nach einer Oxaliplatin-haltigen Therapie ist die Kombination von Fluoropyrimidinen mit Irinotecan. Das entspricht der Festlegung des G-BA.

4. 3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Aflibercept beruht auf einer singulären, randomisierten Studie. Diese ist offen, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 20% an der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.

4. 4. Patienten-relevante Endpunkte

Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 1: Patienten-relevante Endpunkte

Relevante Endpunkte	untersucht	Hazard Ratio	p Wert
Überleben	X	0,817	0,0032
Progressionsfreies Überleben	X	0,758	< 0,0001
Symptomatik	-		
Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	X	1,34	< 0,001
Lebensqualität	-		

4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. Dies ist auch in der gegenwärtigen wissenschaftlichen Diskussion von Zweitlinienstudien beim kolorektalen Karzinom der am meisten relevante Parameter und war in dieser Studie primärer Endpunkt.

Aflibercept führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Die Verlängerung des Medians um 1,4 Monaten bildet dies aufgrund des Kurvenverlaufs auch ab, wobei bei Patienten mit besserer Prognose ein höherer Effekt einzutreten scheint. Die Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit ist klinisch relevant und liegt im Bereich der sonstigen inkrementellen Veränderungen in der Zweitlinientherapie beim kolorektalen Karzinom sowie der weiteren Therapielinien [6, 7, 10].

Crossover war in der VELOUR-Studie nicht vorgesehen. Da in beiden Behandlungsarmen etwa gleich viele Patienten weitere Therapien bei Krankheitsprogress erhielten, ist keine Verzerrung durch Folgetherapien für den Endpunkt Gesamt-Überlebenszeit erkennbar.

4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit ist besonders dann ein wichtiger Parameter der Wirksamkeit eines Arzneimittels, wenn die Überlebenszeit nach der Krankheitsprogression mehr als 12 Monate beträgt [11]. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Aflibercept statistisch signifikant verlängert. Die Verlängerung von 4,7 auf 6,9 Monate ist klinisch relevant.

4. 4. 3. Symptomatik

Daten zur Linderung spezifischer Symptome oder zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten spezifischer Symptome waren kein Endpunkt in der VELOUR Studie. Bei symptomatischen Patienten ist die im Aflibercept erzielte Verbesserung der Remissionsrate von 11,1 auf 19,2% klinisch relevant. Wie viele Patienten in der Studie davon direkt profitiert haben, ist in Dossier und Publikation nicht dokumentiert.

4. 4. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Aflibercept behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe (+11,5%), Stomatitis (+8,8%), Infektionen (+5,4%) und Neutropenie (+7,5%) einschließlich febriler Neutropenie (+2,9%). Substanzspezifische Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Hypertonie (+17,8%), Blutungen (+1,3%), arterielle (+1,3%) und venöse Thrombembolien (+1,6%) sowie Proteinurie (+6,6%).

Medizinisch zeigen sich zum einen Nebenwirkungen, die jetzt als ‚Klasseneffekt‘ der antiangiogen wirksamen Arzneimittel einzustufen sind. Dazu gehören hier Hypertonie, Proteinurie sowie die thrombembolischen Komplikationen. Die anderen Nebenwirkungen sind als Verstärkung der Nebenwirkungen der Chemotherapie zu deuten, i. e. Diarrhoe, Stomatitis und Hämatotoxizität.

In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel. Das Spektrum enthält Nebenwirkungen, die im Rahmen des onkologischen Managements und der Überwachung dieser Patienten bei der Therapie mit Arzneimitteln der jeweiligen Substanzklasse (Chemotherapie und antiangiogene Therapie) üblich sind. Unerwartete ‚neue‘ Nebenwirkungen oder eine unerwartete Häufung traten in der Kombination von Chemotherapie und Aflibercept bisher nicht auf.

Die Klasseneffekte Hypertonie und Proteinurie verlaufen meist asymptomatisch, die Zunahme der besonders relevanten thrombembolischen Ereignisse ist relativ selten. Der IQWiG Bericht stuft die Nebenwirkungen als erheblich ein. Das wäre dieselbe Einstufung wie die Steigerung der Therapie-assoziierten Letalität bei Cabazitaxel, und ist unverhältnismäßig. Hier fehlt (weiterhin) eine differenzierte Bewertung von Nebenwirkungen.

4. 4. 5. Lebensqualität

Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden weder als globale Analyse der Lebensqualität (HRQoL) noch symptomspezifisch erhoben.

4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. In der Zulassungsstudie erhielten die Patienten des Aflibercept-Arms im Median 9 Zyklen Chemotherapie, davon im Median 7 Zyklen mit Aflibercept.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage: 36 – 39, 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
4. Wang TF, Lockhart AC: Aflibercept in metastatic colorectal cancer. Clinical Medicine

Insights: Oncology 6:19-30, 2012. DOI: [10.4137/CMO.S7432](https://doi.org/10.4137/CMO.S7432)

5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 350:2335-2342, 2004. PMID: [15175435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175435/)
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 25:1539-1544, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6305](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305)
7. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al.: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 14:29-37, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1)
8. Khayat D, Tejpar S, Spano SP et al.: Intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours: results from the expansion cohort of a phase I study. Eur J Cancer 49:790-797, 2013. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.012)
9. 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 30:3499-3506, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.8201](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201)
10. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-XX](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-XX)
11. Broglio KR, Berry DA: Detecting an Overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst 23:1642-1649, 2009. DOI: [10.1093/jnci/djp369](https://doi.org/10.1093/jnci/djp369)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Klinik für Tumorbiologie, Freiburg), PD Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden), PD Dr. Ullrich Graeven (Krankenhaus St. Franziskus, Med. Klinik I, Mönchengladbach), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) und Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Halle) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



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