



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Aflibercept

Vom 15. August 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren	25
1. Bewertungsgrundlagen	25
2. Bewertungsentscheidung	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2 Nutzenbewertung	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
2.2.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	32
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	33
5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	33

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	80
5.3	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....	90
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V.	103
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	110
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	119
5.7	Stellungnahme von Joachim Röhmel	134
5.8	Stellungnahme der medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	143
5.9	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	148
5.10	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	157
D.	Anlagen.....	166
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	166
2.	Ergänzende Stellungnahmen	194
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	198

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Aflibercept hat am 22. November 2012 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ erhalten und das Arzneimittel mit dem Handelsnamen Eylea® wurde am 15. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Für diesen Wirkstoff wurde am 1. Februar 2013 zudem eine Zulassung für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) erteilt und das Arzneimittel mit diesem Anwendungsgebiet (Handelsname: Zaltrap®) am 1. März 2013 in den Verkehr gebracht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA fristgerecht zum 1. März 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung von Aflibercept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Aflibercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Aflibercept nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Aflibercept (Zaltrap®) gemäß Fachinformation:

ZALTRAP 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.

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.

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 Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Tegafur, Capecitabin, Mitomycin, Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen die chirurgische Resektion sowie eine (neoadjuvante) Radio(-Chemo)therapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen noch keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet 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. Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Patienten, die zuvor ein Oxaliplatin-haltiges Therapieregime erhalten haben, werden in der folgenden Therapielinie standardmäßig mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie behandelt, entweder als Monotherapie oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie. Aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels ist davon auszugehen, dass für die Patienten eine Kombinationschemotherapie grundsätzlich angezeigt ist. Für die Kombinationschemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folsäure und Irinotecan (FOLFIRI) liegt entsprechende Evidenz vor. Zudem wird FOLFIRI für die vorliegende Therapiesituation durchweg in entsprechenden Leitlinien empfohlen.
- zu 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRK), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der VELOUR-Studie vor, auf der auch die Zulassung von Aflibercept (Zaltrap®) basiert. Bei der VELOUR-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, parallele Studie, in der Aflibercept gegenüber Placebo, als zusätzliche Medikation zu einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), verglichen worden ist. Somit liegt mit der VELOUR-Studie ein direkter Vergleich von Aflibercept mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (FOLFIRI) vor.

Die Studie wurde multinational mit 178 Zentren in Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika, Australien, Neuseeland, Südamerika, Südafrika sowie Korea mit insgesamt 1226 Patienten durchgeführt, die im Verhältnis 1 zu 1 in die Behandlungsgruppen Aflibercept+FOLFIRI (612 Patienten) und Placebo+FOLFIRI (614 Patienten) randomisiert worden sind.

Eingeschlossen wurden Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums, die inoperable Metastasen aufwiesen ohne kurative Behandlungsoption. Vor Einschluss in die Studie war eine Progression der Erkrankung unter oder nach einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie im metastasierten Stadium eingetreten. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten war.

Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird daher in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Um im Ausnahmefall auf Basis von nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an die Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die VELOUR-Studie insgesamt als nicht erfüllt angesehen.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Für die Behandlung mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Behandlung mit der Kombinationschemotherapie FOLFIRI (Hazard Ratio: 0,82, p-Wert: 0,003). Das mediane Gesamtüberleben lag für Patienten in der Aflibercept+FOLFIRI-Gruppe bei 13,5 Monaten und in der FOLFIRI-Gruppe bei 12,1 Monaten, woraus eine Verlängerung des Überlebens von 1,4 Monaten im Median resultiert. In Relation zum medianen Überleben von ca. 10 bis 13 Monaten in der Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms¹, wird dies für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

Morbidität

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität liegen keine bewertbaren Endpunkte vor.

Lebensqualität

In der VELOUR-Studie wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine Daten vor.

Nebenwirkungen

In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI- (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Zaltrap (Aflibercept). 15. November 2012

Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Patienten, die mit Aflibercept+FOLFIRI behandelt wurden, waren signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit FOLFIRI behandelt wurden. Zudem traten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) signifikant häufiger auf, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt worden war. Aus der Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) ergibt sich eine Effektmodifikation, wonach ältere Patienten (≥ 65 Jahre) häufiger von zusätzlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen waren als jüngere Patienten (< 65 Jahre).

Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein größerer Schaden von Aflibercept+FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI. Den Unterschieden im Ausmaß der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) für Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten < 65 Jahre wird, unter Berücksichtigung der weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen, nicht eine derartige Bedeutung beigemessen, als dass in der Gesamtaussage zu Nebenwirkungen nach Altersklassen zu differenzieren wäre.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung liegt ein Zusatznutzen für Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Aufgrund der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist ein größerer Schaden, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt wird, für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur indikationsspezifischen Symptomatik, liegen keine Nachweise eines Zusatznutzens vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Morbidität liegen nicht vor und können nicht einbezogen werden. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen. In der Gesamtbetrachtung wird der durch Aflibercept erzielte Effekt auf das Gesamtüberleben von 1,4 Monaten in Anbetracht des Schadenspotentials von Aflibercept und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung bewertet. Zusammengefasst wird eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittel-spezifischen Besonderheiten erfordert die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Zaltrap® eine entsprechende fachliche Qualifikation: Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen. Oder die Verordnung erfolgt auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

In die VELOUR-Studie, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, wurden ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms eingeschlossen. Für Nicht-Adenokarzinome des Dick- oder Enddarms liegen keine Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

Für Patienten, die in Kombination mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff (Cetuximab, Panitumumab) vorbehandelt worden sind, liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wird ein unisex-Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916). Es werden grundsätzlich keine indikations-spezifischen durchschnittlichen Körpermaße für die Kostenberechnung verwendet. Folglich bleibt unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation im Durchschnitt ein Körpergewicht unterhalb von 75,6 kg und eine Körpergröße unterhalb von 1,72 m aufweisen können.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetrags-geregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen

der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis hat mit Schreiben vom 26. April 2012, eingegangen am 27. April 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 18. Juni 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. März 2013 eingereicht. Der maßgebliche Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers und Beginn des Bewertungsverfahrens nach 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 war der 1. März 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Aflibercept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	22. Mai 2012 5. Juni 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	2. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2013 30. Juli 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept

Vom 15. August 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. August 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 06.09.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Aflibercept

Beschluss vom: 15. August 2013

In Kraft getreten am: 15. August 2013

BAnz AT 26.09.2013 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 1. Februar 2013:

Zaltrap® 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Mortalität				
Endpunkt	Aflibercept + FOLFIRI N = 612	FOLFIRI N = 614	Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI	
	Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI]		Absolute Differenz²	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	13,5 Monate [12,52; 14,95]	12,1 Monate [11,07; 13,08]	+1,4 Monate	HR 0,82 [0,71; 0,93] 0,003
Morbidität				
Keine bewertbaren Daten vorhanden.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.				
Nebenwirkungen				
Endpunkt	Aflibercept + FOLFIRI N = 611	FOLFIRI N = 605	Aflibercept + FOLFIRI vs. FOLFIRI	
	Ereignisanteil		Absolute Differenz²	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs gesamt ³	99,2 %	97,9 %		
SUEs ⁴	Alter < 65 Jahre	42,6 %	33,6 %	+9 % RR 1,27 [1,06; 1,52] 0,010
	Alter ≥ 65 Jahre	59,0 %	31,3 %	+27,7 % RR 1,88 [1,51; 2,35] < 0,001
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)	83,5 %	62,5 %	+21 %	RR 1,34 [1,24; 1,43] < 0,001
Therapieabbruch wegen UEs	26,8 %	12,1 %	+14,7 %	RR 2,22 [1,73; 2,86] < 0,001

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-08).

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

³ Auf die Angabe eines Effektschätzers wird aufgrund des hohen Ereignisanteils in beiden Gruppen verzichtet.

⁴ Aufgrund belegter Effektmodifikation getrennte Darstellung nach Altersklasse.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: 3 500 bis 10 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zaltrap[®] (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002532/WC500139710.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zaltrap[®] soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen). Oder die Verordnung erfolgt auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

In die VELOUR-Studie, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, wurden ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms eingeschlossen. Für Nicht-Adenokarzinome des Dick- oder Enddarms liegen keine Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

Für Patienten, die in Kombination mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff (Cetuximab, Panitumumab) vorbehandelt worden sind, liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept + FOLFIRI				
Aflibercept	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
FOLFIRI	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1-2 = 1 x für 46 h	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI				
FOLFIRI ⁶	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1-2 = 1 x für 46 h	26	1	26

⁵ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁶ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Zaltrap® (Aflibercept); Stand Februar 2013, verwendet.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁷	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Aflibercept	100 200	4 mg/kg KG	302,4 mg	2 x 200 mg	26	52 x 200 mg
Irinotecan ⁸	40 bis 500	180 mg/m ²	340,2 mg	2 x 40 mg 1 x 300 mg	26	52 x 40 mg 26 x 300 mg
Folinsäure ⁸	10 bis 1000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 x 800 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Bolus)	200 bis 10000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 1000	26	26 x 1000 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Dauerinfusion)	200 bis 10000	2400 mg/m ²	4536,0 mg	1 x 5000	26	26 x 5000 mg

⁷ Dosis-Berechnung mit 75,6 kg Körpergewicht; 1,89 m² Körperoberfläche (KOF).

⁸ Identischer Verbrauch Aflibercept+FOLFIRI und FOLFIRI.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungs- größe)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Aflibercept	528,09 € Zaltrap® 25 mg/ml; 100 mg Infusionslösungs- konzentrat; 4 ml	460,80 € [1,85 € ⁹ ; 65,44 € ¹⁰]
	1045,19 € Zaltrap® 25 mg/ml; 200 mg Infusionslösungs- konzentrat; 8 ml	912,46 € [1,85 € ⁹ ; 130,88 € ¹⁰]
Irinotecan	106,56 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 40 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	88,07 € [1,85 € ⁹ ; 16,64 € ¹⁰]
	643,77 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 300 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	561,50 € [1,85 € ⁹ ; 80,42 € ¹⁰]
Folinsäure	304,32 € ¹¹ 800 mg Injektionslösung; 1 St.	279,27 € [1,85 € ⁹ ; 23,20 € ¹⁰]
5-Fluorouracil	16,34 € ¹¹ 1000 mg Injektionslösung; 1 St.	14,07 € [1,85 € ⁹ ; 0,42 € ¹⁰]
	33,69 € ¹¹ 5000 mg Injektionslösung; 1 St.	30,04 € [1,85 € ⁹ ; 1,80 € ¹⁰]

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept + FOLFIRI	
Aflibercept	47447,92 €
Irinotecan	19178,64 €
Folinsäure	7261,02 €
5-Fluorouracil	1146,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI	
Irinotecan	19178,64 €
Folinsäure	7261,02 €
5-Fluorouracil	1146,86 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	26	2054 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. August 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Aflibercept**

Vom 15. August 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. August 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2013 (BAnz AT 06.09.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Aflibercept in dem Anwendungsgebiet „Zur Behandlung von Erwachsenen mit neovaskulärer (feuchter) altersbedingter Makuladegeneration“ gemäß dem Beschluss vom 6. Juni 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Aflibercept

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 1. Februar 2013:

Zaltrap® 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil, Folinsäure und Irinotecan:

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Mortalität

Endpunkt	Aflibercept+FOLFIRI N = 612	FOLFIRI N = 614	Aflibercept+FOLFIRI vs. FOLFIRI	
	Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI]		Absolute Differenz ²	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	13,5 Monate [12,52; 14,95]	12,1 Monate [11,07; 13,08]	+1,4 Monate	HR 0,82 [0,71; 0,93] 0,003

Morbidität

Keine bewertbaren Daten vorhanden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-08).

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Nebenwirkungen

Endpunkt		Aflibercept+FOLFIRI N = 611	FOLFIRI N = 605	Aflibercept+FOLFIRI vs. FOLFIRI	
		Ereignisanteil		Absolute Differenz ²	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs gesamt ³		99,2 %	97,9 %		
SUEs ⁴	Alter < 65 Jahre	42,6 %	33,6 %	+9 %	RR 1,27 [1,06; 1,52] 0,010
	Alter ≥ 65 Jahre	59,0 %	31,3 %	+27,7 %	RR 1,88 [1,51; 2,35] < 0,001
Schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)		83,5 %	62,5 %	+21 %	RR 1,34 [1,24; 1,43] < 0,001
Therapieabbruch wegen UEs		26,8 %	12,1 %	+14,7 %	RR 2,22 [1,73; 2,86] < 0,001

Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: 3 500 bis 10 400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zaltrap® (Wirkstoff: Aflibercept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002532/WC500139710.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zaltrap® soll durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen). Oder die Verordnung erfolgt auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin.

In die VELOUR-Studie, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, wurden ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinom des Dick- oder Enddarms eingeschlossen. Für Nicht-Adenokarzinome des Dick- oder Enddarms liegen keine Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

Für Patienten, die in Kombination mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff (Cetuximab, Panitumumab) vorbehandelt worden sind, liegen keine hinreichenden Daten zur Beurteilung der Therapie mit Aflibercept vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept+FOLFIRI				
Aflibercept	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
FOLFIRI	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26

³ Auf die Angabe eines Effektschätzers wird aufgrund des hohen Ereignisanteils in beiden Gruppen verzichtet.

⁴ Aufgrund belegter Effektmodifikation getrennte Darstellung nach Altersklasse.

⁵ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1 – 2 = 1 x für 46 h	26	1	26

Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI

Bezeichnung der Therapie	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
FOLFIRI ⁶	In Zyklen: 1 Zyklus = 14 Tage			
Irinotecan	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
Folinsäure	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Bolus)	Tag 1 = 1 x tägl.	26	1	26
5-Fluorouracil (Dauerinfusion)	Tag 1 – 2 = 1 x für 46 h	26	1	26

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärken [mg]	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁷	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Aflibercept	100 200	4 mg/kg KG	302,4 mg	2 x 200 mg	26	52 x 200 mg
Irinotecan ⁸	40 bis 500	180 mg/m ²	340,2 mg	2 x 40 mg 1 x 300 mg	26	52 x 40 mg 26 x 300 mg
Folinsäure ⁸	10 bis 1 000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 x 800 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Bolus)	200 bis 10 000	400 mg/m ²	756,0 mg	1 x 1 000	26	26 x 1 000 mg
5-Fluorouracil ⁸ (Dauerinfusion)	200 bis 10 000	2 400 mg/m ²	4 536,0 mg	1 x 5 000	26	26 x 5 000 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Aflibercept	528,09 € Zaltrap [®] 25 mg/ml; 100 mg Infusionslösungskonzentrat; 4 ml 1 045,19 € Zaltrap [®] 25 mg/ml; 200 mg Infusionslösungskonzentrat; 8 ml	460,80 € [1,85 € ⁹ ; 65,44 € ¹⁰] 912,46 € [1,85 € ⁹ ; 130,88 € ¹⁰]
Irinotecan	106,56 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 40 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St. 643,77 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 300 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	88,07 € [1,85 € ⁹ ; 16,64 € ¹⁰] 561,50 € [1,85 € ⁹ ; 80,42 € ¹⁰]
Folinsäure	304,32 € ¹¹ 800 mg Injektionslösung; 1 St.	279,27 € [1,85 € ⁹ ; 23,20 € ¹⁰]

⁶ Angesichts verschiedener FOLFIRI-Protokolle werden exemplarisch die Angaben aus der Fachinformation Zaltrap[®] (Aflibercept); Stand Februar 2013, verwendet.

⁷ Dosis-Berechnung mit 75,6 kg Körpergewicht; 1,89 m² Körperoberfläche (KOF).

⁸ Identischer Verbrauch Aflibercept+FOLFIRI und FOLFIRI.

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Festbetrag



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
5-Fluorouracil	16,34 € ¹¹	14,07 €
	1 000 mg Injektionslösung; 1 St.	[1,85 € ⁹ ; 0,42 € ¹⁰]
	33,69 € ¹¹	30,04 €
	5 000 mg Injektionslösung; 1 St.	[1,85 € ⁹ ; 1,80 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Aflibercept+FOLFIRI	
Aflibercept	47 447,92 €
Irinotecan	19 178,64 €
Folinsäure	7 261,02 €
5-Fluorouracil	1 146,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: FOLFIRI	
Irinotecan	19 178,64 €
Folinsäure	7 261,02 €
5-Fluorouracil	1 146,86 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Aflibercept	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	26	2 054 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. August 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Aflibercept eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Afibercept \(metastasiertes kolorektales Karzinom\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afibercept (metastasiertes kolorektales Karzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Afibercept
- **Handelsname:** Zaltrap®
- **Therapeutisches Gebiet:** metastasiertes kolorektales Karzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-03-01-D-058)

- [Modul 1 \(151.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-231/2013-03-01_Modul1_Afibercept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-231/2013-03-01_Modul1_Afibercept.pdf)
- [Modul 2 \(731.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-232/2013-03-01_Modul2_Afibercept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-232/2013-03-01_Modul2_Afibercept.pdf)
- [Modul 3 \(775.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-233/2013-03-01_Modul3_Afibercept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-233/2013-03-01_Modul3_Afibercept.pdf)
- [Modul 4 \(2.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-234/2013-03-01_Modul4_Afibercept.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-234/2013-03-01_Modul4_Afibercept.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/>

04.06.2013

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(222.9 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-61/Informationen-zur-zweckmae%C3%9Figen-Vergleichstherapie_Afibercept.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Afibercept (Zaltrap®):

ZALTRAP 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.

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.

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.

Stand der Information: Juni 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(382.0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-235/2013-05-29_A13-08_Afibercept-Zaltrap_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2013
- Mündliche Anhörung: 08.07.2013 oder 09.07.2013

Stellungnahme abgeben

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/61/>

04.06.2013

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Aflibercept - 2013-03-01-D-058*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Aflibercept - 2013-03-01-D-058*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.07.2013 oder 09.07.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 09.07.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Aflibercept

Stand: 01.07.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	24.06.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24.06.2013
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	22.06.2013
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.	24.06.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	24.06.2013
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	24.06.2013
Joachim Röhmel	22.06.2013
medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.06.2013
Merck Serono GmbH, Darmstadt	24.06.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	24.06.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Fr. Dr. Rosenfeld Fr. Dr. Schmalowsky Hr. Dr. Aguirre Hr. Dr. Sievert
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Ludwig Hr. Dr. Paulides
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.	Hr. Prof. Dr. Paar Hr. Dr. Wilken
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Schmoll
medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	<< 24.06.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Afibercept/ Zaltrap ® >>
Stellungnahme von	<< <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Produktes Aflibercept/ Zaltrap® nehmen wir hiermit zur IQWiG-Bewertung gem. §35a SGB V unseres am 01.03.2013 eingereichten Nutzendossier Stellung. (IQWiG 2013; Aflibercept)</p> <p>Zugleich möchten wir Ihnen aus Gründen der Transparenz den aktualisierten Clinical Study Report zur VELOUR-Studie nachreichen, den wir Ihnen bereits am 08.05.2013 zukommen ließen, und den Sie uns mit der Bitte um Einreichung im Rahmen der Stellungnahme zurückgeschickt haben. In dieser aktualisierten Version des Clinical Study Reports (CSR) wird u. A. Bezug genommen auf 32 Patienten, die zum Zeitpunkt des Studien Cut-offs für die finale Analyse noch mit Studienmedikation behandelt wurden. Der aktualisierte Clinical Study Report beinhaltet Daten zur Sicherheit der Behandlung für diese 32 Patienten bis zur letzten Verabreichung der Studienmedikation. Diese nachträglichen Auswertungen hatten keinen Einfluss auf die schlussfolgernde Bewertung der Sicherheit von Aflibercept des initialen Reports. (Sanofi group 2013; Clinical Study Report Aflibercept)</p> <p>Zusätzlich übersenden wir Ihnen den „Periodic Safety Update Report“ (PSUR) zu Aflibercept und Auswertungen zur Phase IIIb/ IV- Studie ASQoP/ AFEQT. Der PSUR (Stand 4. April 2013) umfasst die weltweiten Sicherheitsdaten zu Aflibercept vom 3. August 2012 (Zulassungsdatum USA) bis 02. Februar 2013. In dem Berichtszeitraum wurden ca. 1500 Patienten in der täglichen Routine und ca. 3100 Patienten in klinischen Studien mit Aflibercept behandelt. In dem Zeitraum waren keine Sicherheitssignale erkennbar, die das Nutzen-Risikoprofil von Aflibercept verändern. (Sanofi group 2013; PSUR)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleiches gilt für die Phase IIIb/ IV- Studie ASQoP/ AFEQT, deren erste Zwischenanalyse gegenüber der VELOUR-Studie eine deutliche Reduktion der Nebenwirkungen nach Einsatz von Aflibercept bei Oxaliplatin- vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom zeigt. (Sanofi group 2013; ASQoP + AFEQT)</p> <p>Wir weisen hiermit nachdrücklich darauf hin, dass diese 3 Dokumente strikt vertraulich sind und in die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des Moduls 5 des Nutzendossiers aufzunehmen sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
Themenkomplex unerwünschte Ereignisse		
S. 21, Tabelle 13	<p><u>1. Nichtberücksichtigung des Endpunktes Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs)/ Gesamtrate UEs</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 13 ist der Endpunkt Patienten mit UEs nicht berücksichtigt. Dies steht z. B. im Gegensatz zu den Nutzenbewertungen für die onkologischen Wirkstoffe Cabazitaxel (IQWiG 2012; Cabazitaxel) und Ipilimumab (IQWiG 2012; Ipilimumab), in denen die Ergebnisse bzgl. Patienten mit UEs durchaus gewürdigt wurden, obwohl auch in diesen Dossiers die Prozentsätze von Patienten mit UEs jeweils in beiden Behandlungsgruppen sehr hoch waren.</p> <p>In der Aflibercept+FOLFIRI Gruppe hatten 606/611 Patienten mindestens ein UE (99,2%), in der Placebo+FOLFIRI Gruppe dagegen 592/605 Patienten (97,9%). Als relatives Risiko ergibt sich RR=0,99 mit dem 95%-Konfidenzintervall [0,97; 1,0003], demnach also weder ein größerer noch ein geringerer Schaden unter Aflibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI – unseres Erach-</p>	<p>In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p>

Stellungnehmer:

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>tens hat auch dieses Ergebnis für die zusammenfassende Bewertung Relevanz.</p> <p>Auch für die Betrachtung des Gegenereignisses (Patienten ohne UEs), die wir aus Gründen, die im Zusammenhang mit UEs der CTC-Grade 3 und 4 dargelegt sind, für nicht gerechtfertigt halten, ergäbe sich weder ein größerer noch ein geringerer Schaden für Afibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI (relative Chance = 0,38, 95%-KI: [0,14; 1,06]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würdigung des Ergebnisses bzgl. des Endpunktes Patienten mit UEs, aus dem sich weder ein größerer noch ein geringerer Schaden unter Afibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI ergibt.</p>	
S. 18-21	<p><u>2. Aufteilung schwerwiegender UEs (SUEs) nach Alter < / ≥ 65 – Verzerrungspotential in Subgruppenanalysen</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der VELOUR-Studie wurden die Patienten nach Bevacizumab-Vorbehandlung (ja/nein) und ECOG-Performance Status (0/1/2) stratifiziert auf die Behandlungen Afibercept+FOLFIRI bzw. Placebo+FOLFIRI im Verhältnis 1:1 randomisiert. Innerhalb dieser Strata</p>	<p>Den Unterschieden im Ausmaß der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) für Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten < 65 Jahre wird, unter Berücksichtigung der weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen, nicht eine derartige Bedeutung beigemessen, als dass in der Gesamtaussage zu Nebenwirkungen nach Altersklas-</p>

Stellungnehmer:

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>ist damit die Randomisierung zur Vermeidung von Imbalancen hinsichtlich prognostischer Faktoren voll wirksam. Das IQWiG bezeichnet zu Recht in seinen Allgemeinen Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011, S. 122 diese Art der Subgruppenanalysen als 'Goldstandard'. (IQWiG 2011; Allgemeine Methoden 4.0)</p> <p>Eine Aufteilung in die beiden Altersgruppen $< / \geq 65$ Jahre hingegen kann durchaus zu solchen gerade zu vermeidenden Imbalancen führen – die Randomisierung schützt davor nicht in gleichem Maße wie in den durch stratifizierende Merkmale gebildeten Subgruppen (Cui et al. 2002), so dass bei dieser Art von Subgruppenanalysen durchaus ein Verzerrungspotential gegeben ist. In diesem Zusammenhang ist z. B. auffällig, dass in der Altersklasse ≥ 65 das Verhältnis der sicherheitsrelevanten Patientenzahlen unter Aflibercept+FOLFIRI / Placebo+FOLFIRI = $205/233 = 0,88$ ist, in der Altersklasse < 65 dagegen $406/372 = 1,09$, obwohl im gesamten sicherheitsrelevanten Kollektiv der Studie die Balance nahezu perfekt ist ($611/605=1,01$).</p> <p>Zu beachten ist hier außerdem, dass ein SUE gemäß Definition des Clinical Study Reports der VELOUR-Studie ein Ereignis ist, das tödlich oder lebensbedrohlich ist, eine Krankenhausaufenthalt verursacht oder verlängert, körperliche Einschränkungen oder Geburtsdefekte zur Folge hat oder ein sonstiges medizinisch bedeutames Ereignis ist. Der letzte Punkt beinhaltet auch Situationen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, sondern Interventionen</p>	<p>sen zu differenzieren wäre.</p>

Stellungnehmer:

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>erforderlich machen, um ein schwereres Ereignis zu verhindern. (Sanofi group 2013; Clinical Study Report Aflibercept) Diese Kategorisierung beruht folglich auf der persönlichen Einschätzung des einzelnen Studienarztes und ist somit nicht frei von möglichen Verzerrungen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Kritische Würdigung des Verzerrungspotentials in den Altersgruppen < / ≥ 65 Jahre bei der Diskussion der Ergebnisse zu schwerwiegenden UEs, da diese Altersgruppen bei der Randomisierung nicht stratifizierend berücksichtigt waren.</p> <p>Primäre Ableitung des zusätzlichen Schadens durch Aflibercept im Endpunkt schwerwiegende UEs auf Grundlage des durch Randomisierung vor Verzerrung geschützten Gesamtkollektivs der VELOUR-Studie: RR = 0,68; 95%-KI: [0,59; 0,78], die Kategorisierungslogik des IQWiG berücksichtigend allenfalls größerer Schaden, Ausmaß 'beträchtlich'.</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir mit der Kategorisierungslogik des IQWiG methodisch nicht überein.</p>	
S. 21, Tabelle 13	<p><u>3. UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 – doppelte Bewertung auf Grundlage von Patienten mit bzw. ohne derartige UEs</u></p> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer:

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>Zunächst muss an dieser Stelle die Terminologie geklärt werden: das IQWiG spricht von schweren UEs (CTCAE Grad 3 und 4). Definitionsgemäß handelt es sich bei UEs Grad 3 und 4 bereits um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Ein schwerwiegendes UE Grad 3 oder 4 gibt es im Sinne der Definition nicht. Im Dossier bzw. im Clinical Study Report der VELOUR-Studie bezieht man sich daher auch auf UEs bzw. TEAEs (treatment emergent adverse event) nach CTC (common toxicity criteria) des National Cancer Institute. (NCI 2006)</p> <p>Für die Ableitung des Ausmaßes eines zusätzlichen Nutzens oder Schadens im Endpunkt UEs der CTC-Grade 3 und 4 beschreibt das IQWiG zunächst den gewohnten Weg über die Betrachtung des relativen Risikos und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls. Da der Prozentsatz von Patienten mit UEs Grad 3 und 4 in der Aflibercept+FOLFIRI Gruppe größer ist als in der Placebo+FOLFIRI Gruppe, wird vor Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes eines zusätzlichen Schadens zunächst die Effektrichtung umgedreht – es ergibt sich für den Vergleich von Placebo+FOLFIRI versus Aflibercept+FOLFIRI ein relatives Risiko von 0,75 mit dem 95%-Konfidenzintervall [0,70; 0,81]. Da diese Nebenwirkungen, wie oben dargelegt, als schwerwiegend / schwer anzusehen sind, ergibt sich nach der in Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung (IQWiG 2011; Ticagrelor) beschriebenen Kategorisierungslogik des IQWiG allenfalls ein größerer Schaden von 'beträchtlichem' Ausmaß unter</p>	<p>Für den Beschluss über die Nutzenbewertung werden die auf der Berechnung von Gegenereignissen beruhenden Analysen nicht herangezogen.</p> <p>Im Übrigen wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer:

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>Aflibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI.</p> <p>Ein Novum in Nutzenbewertungen ist, dass singular für diesen einen Endpunkt das IQWiG zusätzlich auch das Gegenereignis betrachtet und zusätzlich die relative Chance berechnet, unter Aflibercept+FOLFIRI <i>kein</i> UE der CTC-Grade 3 und 4 zu erleiden im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI. Es ergibt sich eine relative Chance von 0,44 mit 95%-KI: [0,36; 0,54] und damit nach der Logik des IQWiG eine abweichende Klassifikation des größeren Schadens von 'erheblichem' Ausmaß.</p> <p>In der zusammenfassenden Betrachtung wird vom IQWiG für UEs der CTC-Grade 3 und 4 insgesamt auf einen größeren Schaden von 'beträchtlichem bis erheblichem' Ausmaß geschlossen.</p> <p>Dieses zweigleisige Vorgehen, das singular nur für UEs der CTC-Grade 3 und 4 zur Anwendung gebracht wird, wird seitens des IQWiG nicht begründet und ist in den Allgemeinen Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011, nicht beschrieben (IQWiG 2011, Allgemeine Methoden 4.0).</p> <p>Dieses Vorgehen steht darüber hinaus in klarem Widerspruch zu dem Entwurf des IQWiG für die Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1 vom 18.04.2013, in dem auf Seite 18 ausgeführt ist:</p> <p>„Das relative Risiko kann generell auf zwei Arten berechnet</p>	

Stellungnehmer:

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>werden, je nachdem ob sich das Risiko auf Ereignisse oder Gegenereignisse bezieht (z. B. Tod vs. Überleben, Response vs. Non-Response). Für die vorgelagerte Signifikanzaussage ist dies unerheblich, da der p-Wert diesbezüglich bei einer Einzelstudie invariant ist und bei einer Meta-Analyse eine untergeordnete Rolle spielt. Das gilt jedoch nicht für den Abstand der Konfidenzintervallgrenzen zum Nulleffekt. <u>Daher muss zur Festlegung des Ausmaßes des Effekts für jede binäre Zielgröße anhand inhaltlicher Kriterien unter Berücksichtigung der Art des Endpunkts und der zugrunde liegenden Erkrankung entschieden werden, welches Risiko betrachtet wird – das für das Ereignis oder das für das Gegenereignis.“ (IQWiG 2013, Allgemeine Methoden 4.1)</u></p> <p>Stattdessen trifft das IQWiG im vorliegenden Fall keine Entscheidung und betrachtet sowohl Ereignis als auch Gegenereignis.</p> <p>Diese im Vergleich zu anderen Nutzenbewertungen verschärfende ungleiche Behandlung dieses Endpunktes, z.B. gegenüber Cabazitaxel (IQWiG 2012; Cabazitaxel) und Ipilimumab (IQWiG 2012; Ipilimumab) ist nicht akzeptabel. Da in Tabelle 13 für alle anderen Typen von Nebenwirkungen ausschließlich Patienten <i>mit</i> dem jeweiligen UE betrachtet werden, ist auch für schwere UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 die Entscheidung für die Betrachtung von Patienten mit diesem Ereignis die einzige begründbare Wahl.</p>	

Stellungnehmer:

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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Löschung der Ergebnisse auf Grundlage von Patienten ohne UEs der CTC-Grade 3 und 4.</p> <p>Die Kategorisierungslogik des IQWiG in Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung (IQWiG 2011; Ticagrelor) berücksichtigend, ergibt sich für Aflibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI im Endpunkt UEs der CTC-Grade 3 und 4 allenfalls ein zusätzlicher Schaden von 'beträchtlichem' Ausmaß.</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir mit der Kategorisierungslogik des IQWiG methodisch nicht überein.</p>	
S. 21, Tabelle 13	<p><u>4. Therapieabbrüche aufgrund von UEs – Inkonsistenz der Endpunktkategorie im Vergleich zu anderen Nutzenbewertungen</u></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Für die Ableitung des Ausmaßes eines zusätzlichen Nutzens oder Schadens im Endpunkt <i>Therapieabbrüche aufgrund von UEs</i> beschreibt das IQWiG den gewohnten Weg über die Betrachtung des relativen Risikos und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls. Da der Prozentsatz von Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UEs in der Aflibercept+FOLFIRI Gruppe größer ist als in der Placebo+FOLFIRI Gruppe, wird vor Anwendung der Grenzen zur Ablei-</p>	Für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.

Stellungnehmer:

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>tung des Ausmaßes eines zusätzlichen Schadens zunächst die Effektrichtung umgedreht – es ergibt sich für den Vergleich von Placebo+FOLFIRI versus Afibercept+FOLFIRI ein relatives Risiko von 0,45 mit dem 95%-Konfidenzintervall [0,35; 0,58]. Da in der vorliegenden Nutzenbewertung Therapieabbrüche aufgrund von UEs vom IQWiG überraschenderweise als schwerwiegender / schwerer Endpunkt eingestuft werden, stellt das IQWiG nach der in Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung (IQWiG 2011; Ticagrelor) beschriebenen Klassifikation einen größeren Schaden von 'erheblichem' Ausmaß unter Afibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI fest.</p> <p>Erstaunlich finden wir zunächst, dass das IQWiG für diesen Endpunkt nicht auch, wie bereits für UEs der CTC-Grade 3 und 4, zusätzlich das Gegenereignis betrachtet. Auch wenn wir ein derart zweigleisiges Vorgehen aus den unter UEs der CTC-Grade 3 und 4 aufgeführten Gründen ablehnen, möchten wir an dieser Stelle doch darauf hinweisen, dass sich beim Übergang zum Gegenereignis für Afibercept+FOLFIRI eine relative Chance von 0,83, 95%-KI: [0,79; 0,88] versus Placebo+FOLFIRI ergäbe, die in Anwendung der Kategorisierungslogik des IQWiG nur mehr auf einen zusätzlichen Schaden von 'beträchtlichem' Ausmaß schließen ließe. Im Vergleich mit dem Vorgehen des IQWiG bei UEs der CTC-Grade 3 und 4 entsteht der Eindruck, dass die zusätzliche Betrachtung auf Grundlage des Gegenereignisses nur dann zur Anwendung gebracht wird, wenn die Ergebnisse dadurch zum Nachteil des phar-</p>	

Stellungnehmer:

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>mazeutischen Unternehmers (pU) interpretiert werden können - dieses selektive Vorgehen ausschließlich zum Nachteil des pU ist methodisch inakzeptabel.</p> <p>Kritikwürdig finden wir insbesondere die Einstufung von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs als schwerwiegendes / schweres Ereignis – diese von anderen Nutzenbewertungen abweichende Einstufung der Endpunktkategorie wird auf Seite 22 der Nutzenbewertung in Fußnote h der Tabelle 13 wie folgt begründet:</p> <p>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.</p> <p>Für beide Behandlungsarme zusammengenommen war demnach in 177/237 = 74,7% der Patienten, die wegen UEs die VELOUR-Studie abbrachen, der Abbruchgrund eine UE mit CTC-Grad ≥ 3.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Cabazitaxel dagegen wurde dieser Endpunkt als <i>nicht</i> schwerwiegend / schwer eingestuft. (IQWiG 2012, Cabazitaxel) Wir haben die entsprechenden Prozentsätze für die TROPIC-Studie, die Grundlage der Nutzenbewertung A11-24 für Cabazitaxel war, in Appendix 14.2.7.18 des Studienberichtes nachgesehen (Sanofi group 2009, Clinical Study Report Cabazitaxel) und finden für die TROPIC-Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantron + Prednisone: 19/31 Abbrüche = 61,3% aufgrund von UEs mit CTC-Grad ≥ 3 	

Stellungnehmer:

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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Cabazitaxel + Prednisone: 59/68 Abbrüche = 86,8% aufgrund von UEs mit CTC-Grad ≥ 3 • Für beide Behandlungsarme in TROPIC zusammengenommen: 78/99 Abbrüche = 78,8% aufgrund von UEs mit CTC-Grad ≥ 3 <p>In TROPIC war demnach ebenfalls bei rund $\frac{3}{4}$ der Patienten, die wegen UEs die Studie abgebrochen hatten, der Abbruchgrund ein UE mit CTC-Grad ≥ 3. Dieser Anteil ist in TROPIC sogar noch geringfügig höher als in der VELOUR-Studie, so dass wir der Ansicht sind, dass der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs in gleicher Weise wie in der Nutzenbewertung A11-24 zu Cabazitaxel als <i>nicht</i> schwerwiegender / schwerer Endpunkt einzustufen ist.</p> <p>Des Weiteren möchten wir auf die Nutzenbewertung zu Ipilimumab verweisen, in der sowohl Abbrüche wegen UEs als auch Abbrüche wegen immunvermittelter UEs ebenfalls als nicht schwerwiegende / schwere Endpunkte eingestuft wurden (IQWiG 2012; Ipilimumab).</p> <p>Zur Vermeidung von Ungleichbehandlung halten wir es für dringend geboten, dass das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Aflibercept die gleichen methodischen Ansätze und Maßstäbe zur Anwendung bringt wie in den Nutzenbewertungen zu Cabazitaxel und Ipilimumab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Einstufung von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs wie in den</p>	

Stellungnehmer:

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>Nutzenbewertungen von Cabazitaxel und Ipilimumab als <i>nicht</i> schwerwiegender / schwerer Endpunkt.</p> <p>Die Kategorisierungslogik des IQWiG in Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung berücksichtigend ergibt sich für Aflibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UEs allenfalls ein zusätzlicher Schaden von 'beträchtlichem' Ausmaß.</p> <p>Grundsätzlich stimmen wir mit der Kategorisierungslogik des IQWiG methodisch nicht überein.</p>	
S. 21, Tabelle 13	<p><u>5. Therapieabbrüche aufgrund von UEs – Nichtberücksichtigung der Progression der Erkrankung</u></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Wie oben bereits dargestellt, bewertet das IQWiG in Tabelle 13 nur die „Therapieabbrüche durch unerwünschte Ereignisse“. Diese sind höher im Aflibercept-Arm. Wenn man jedoch die Gesamtzahl der Patienten betrachtet, die die Therapie abgebrochen haben (inklusive Progression der Erkrankung) liegt dieser Wert bei 97% der Patienten in beiden Armen. (s. auch Seite 13; IQWiG 2013; Aflibercept)</p> <p>Um einen realistischen Vergleich zu haben, der die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten ausschließt, haben wir</p>	<p>Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.</p>

Stellungnehmer:

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>eine Analyse der Gründe zum Abbruch der Therapie innerhalb der ersten 6 Monate ab Randomisierung durchgeführt. (Sanofi group 2013; VELOUR post hoc analysis)</p> <p>Im Placebo-Arm hatten zu diesem Zeitpunkt 72,1%, im Aflibercept Arm 61,9% die Therapie beendet. Bei der Analyse der zum Abbruch führenden Ursachen steht im Placebo-Arm mit 45,5% die Krankheitsprogression im Vordergrund versus 25% im Aflibercept-Arm. Die Rate an AEs, die zum Abbruch bis 6 Monate nach Randomisierung führten, war im Aflibercept-Arm mit 15,7% höher als im Placebo-Arm mit 5,3%.</p> <p>Es liegt auf der Hand, dass bei der Patientengruppe mit frühem Progress der Anteil Patienten, die wegen AEs die Therapie abbrechen, niedriger ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es scheint aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, die Zahlen der AEs, die zum Therapieabbruch führen, als Ausmaß für den Schaden heranzuziehen,</p> <ul style="list-style-type: none"> -ohne die Progression in die Bewertung mit einzubeziehen -ohne den zeitlichen Verlauf zu berücksichtigen, <p>da diese Ereignisse unmittelbaren Einfluss auf die OS-Kurve haben und damit bereits bei der Bewertung des Zusatznutzens eingerechnet sind.</p>	

Stellungnehmer:

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)
Themenkomplex Gesamtaussage zum Zusatznutzen		
S. 23 - 24	<p><u>1. Saldierung des Gesamtnutzens durch die negativen Effekte</u></p> <p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In 2.5.2 <i>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</i> schließt die Nutzenbewertung des IQWiG in der Saldierung negativer Effekte auf ein 'erhebliches' Schadenspotential von Aflibercept. Das IQWiG stellt dann einen „Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß“ auf Basis des Gesamtüberlebens einem „Schaden von erheblichem Ausmaß“ gegenüber und stuft als Folge den Zusatznutzen insgesamt von „beträchtlich“ auf „gering“ herab. Diese Saldierung von Nutzen und Risiken basiert weder auf einer Operationalisierung der Gewichtung der Endpunkte zueinander, noch auf einer methodisch korrekten und nachvollziehbaren Bewertung unter international gültigen Standards der HTA-Bewertung, sondern allein auf der subjektiven Einschätzung des IQWiG. Grundsätzlich stimmen wir mit der Kategorisierungs- und Saldierungslogik des IQWiG methodisch nicht überein. • Insbesondere ist diese Einschätzung primär getrieben durch die Unterschiede zwischen Aflibercept+FOLFIRI und Placebo+FOLFIRI bei den „Therapieabbrüchen aufgrund von 	<p><i>zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse</i></p> <p>In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p>Patienten, die mit Aflibercept+FOLFIRI behandelt wurden, waren signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit FOLFIRI behandelt wurden. Zudem traten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) signifikant häufiger auf, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt worden war.</p> <p>Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung</p>

Stellungnehmer:

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>UEs“, die das IQWiG im Gegensatz zu anderen Nutzenbewertungen, z.B. von Cabazitaxel (IQWiG 2012; Cabazitaxel) und von Ipilimumab (IQWiG 2012; Ipilimumab) als schwerwiegenden / schweren Endpunkt auffasst.</p> <p>Auf Grundlage unserer oben dargelegten, von der IQWiG-Nutzenbewertung abweichenden Einstufung des Ausmaßes zusätzlichen Schadens in den Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) ○ unerwünschte Ereignisse (UEs) der CTC-Grade 3 und 4 ○ Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs) <p>ergibt sich nach IQWiG- Logik (mit der wir grundsätzlich nicht übereinstimmen) in der Gesamtschau ein Schadenspotential von allenfalls 'beträchtlichem' Ausmaß.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Das IQWiG stellt die positiven Effekte reduziert auf den Parameter OS dar. Weitere sekundäre Effektivitätsparameter wie PFS oder RR werden nicht berücksichtigt und werden als nicht patientenrelevant gewertet. Die negativen Effekte hingegen werden in drei verschiedenen Dimensionen dargestellt. Bei der Auswahl der Endpunkte auf Schadensseite konzentrierte sich das IQWiG willkürlich auf die drei Dimensionen SUEs, UEs Grad 3 und 4 und Abbruch wegen UEs. 	<p>in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein größerer Schaden von Aflibercept+FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.</p> <p>Im Übrigen wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.</p> <p><i>zur Abwägung von Zusatznutzen und Schaden in der Gesamtbewertung</i></p> <p>In der Gesamtbetrachtung liegt ein Zusatznutzen für Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Aufgrund der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist ein größerer Schaden, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt wird, für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur indikationsspezifischen Symptomatik, liegen keine Nachweise eines Zusatznutzens vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Morbidität liegen nicht vor und können nicht einbezogen werden.</p>

Stellungnehmer:

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>Darüber hinaus finden Ereignisse hinsichtlich negativer Effekte mehrfach Berücksichtigung, da die Kategorien in der Definition große Überschneidungen aufweisen. (Sanofi group 2013; Clinical Study Report Aflibercept; Kap. 6.7.1.5, Adverse events, S. 50) Die drei Dimensionen des Nutzens werden hingegen auf das OS reduziert. Die patientenrelevanten signifikanten Unterschiede in progressionsfreiem Überleben (HR = 0.76; 95%-KI: [0.66; 0.87]; p= 0,0001) und Tumoransprechen (19,8% vs 11,1%, RR_{Plac/Aflib} = 0,56, 95%-KI: [0,42; 0,76], p = 0,001) finden keinerlei Berücksichtigung. Dies führt insgesamt zu einer unausgewogenen Darstellung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV (AM-NutzenV § 2) ist der Nutzen als der für den Patienten relevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung des Lebensqualität definiert. Der Zusatznutzen wird nach § 2 Abs. 4 AM-NutzenV (AM-NutzenV § 2) definiert als ein Nutzen der quantitativ oder qualitativ höher ist als ein Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist. Eine Saldierung des festgestellten Zusatznutzens mit dem Nebenwirkungsrisiko eines Arzneimittels ist lt. AM-NutzenV nicht vorgesehen. Vielmehr sieht § 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV (AM- 	<p>Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen. In der Gesamtbeurteilung wird der durch Aflibercept erzielte Effekt auf das Gesamtüberleben von 1,4 Monaten in Anbetracht des Schadenspotentials von Aflibercept und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung bewertet. Zusammengenommen wird eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer:

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>NutzenV § 5) vor, dass der Zusatznutzen festgestellt wird als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gem. § 2 Abs. 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch aus medizinischer Sicht ist die Herabstufung des auf Gesamtüberleben basierenden Zusatznutzens auf Grund der Anzahl UEs, die zum Therapieabbruch führen, nicht nachvollziehbar. Tritt ein solches UE auf, wird die Therapie beendet, was in der Folge zu einem verringerten Therapieerfolg führt. Dieser wird in der Kaplan-Meier Darstellung zu progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben abgebildet. Ein Abbruch der wirksamen Therapie hat unmittelbaren Einfluss auf den Verlauf dieser Kurven, so dass der negative Effekt dieser UEs bereits in der Bewertung des Nutzens enthalten ist. Eine erneute Saldierung führt somit ganz zwangsläufig zu einer artifiziellen Duplizierung des Schadenspotentials. • Darüber hinaus berücksichtigt eine Saldierung des Gesamtnutzens nicht in ausreichendem Maße, dass Patienten in einem späten Krankheitsstadium für die Verlängerung des Überlebens oder auch des progressionsfreien Überlebens eher bereit sind, mögliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Solchen Abwägungen zwischen längerem Überleben und Schaden sollten nach unserer Auffassung in die Entscheidung von Patient und behandelndem Arzt gestellt wer- 	

Stellungnehmer:

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>den. Uns ist nicht ersichtlich, warum hier das IQWiG das Recht zu normativen Entscheidungen haben sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Insgesamt weisen wir darauf hin, dass wir die Methodik des IQWiG, den potentiellen Nutzen der Therapie, basierend auf lediglich einem Effektivitätsparameter, und den potentiellen Schaden, basierend auf mehreren willkürlich gewählten Nebenwirkungs- Parametern zu saldieren, als nicht adäquat ansehen, den klinischen Nutzen eines neuen onkologischen Medikaments zu ermitteln.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Saldierung des festgestellten Zusatznutzens mit dem Nebenwirkungsrisiko eines Arzneimittels ist lt. AM-NutzenV nicht vorgesehen und sollte daher auch nicht vorgenommen werden. 2. Wenn dennoch nicht von einer Saldierung abgesehen werden kann, soll das Schadenspotentials von Aflibercept+FOLFIRI im Vergleich zu Placebo+FOLFIRI allenfalls als 'beträchtlich' eingestuft werden. 3. Grundsätzlich sollte die Gesamtrate der Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied. 	

Stellungnehmer:

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)
S. 32	<p><u>2. Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis statt Beleg</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG leitet auf Basis der VELOUR-Studie nur einen „Hinweis“ auf Zusatznutzen ab, obwohl unter bestimmten qualitativen Voraussetzungen auch dann ein „Beleg“ für Zusatznutzen erbracht werden kann, wenn nur eine Phase III-Studie zur Bewertung vorliegt.</p> <p>Im derzeit noch gültigen Methodenpapier 4.0 des IQWiG ist dargestellt, dass ein „Beleg für einen Zusatznutzen“ nur erreicht werden könne, wenn mindestens zwei Studien mit gleichgerichtetem Effekt und mehrheitlich hoher Ergebnissicherheit vorliegen. Ein „Hinweis für Zusatznutzen“ liege vor bei mehreren Studien mit gleichgerichteten Effekten und mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit oder bei lediglich einer statistisch signifikanten Studie mit hoher Ergebnissicherheit. Unter bestimmten methodischen und qualitativen Voraussetzungen könne jedoch auch bei Vorliegen von nur einer Phase III-Studie ein „Beleg für Zusatznutzen“ erbracht werden. Das IQWiG bezieht sich hier auf die „CPMP Points to consider on Application with one pivotal study“ der europäischen Zulassungsbehörde EMA, in dem diese besonderen Voraussetzungen näher dokumentiert sind. (IQWiG 2011; Allgemeine Methoden 4.0)</p>	<p>Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird daher in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Um im Ausnahmefall auf Basis von nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an die Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die VELOUR-Studie insgesamt als nicht erfüllt angesehen.</p>

Stellungnehmer:

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>Dort wird betont, dass Im Rahmen der zentralen Zulassung eines Arzneimittels keine formale Anforderung für mehr als 1 pivotale Phase III-Studie im Studienprogramm besteht. Falls jedoch nur eine Phase III Studie als statistischer Beweis für Wirksamkeit vorhanden ist, wird die Einhaltung strenger Kriterien für diese Studie gefordert wie interne und externe Validität, klinische Relevanz, statische Signifikanz, Datenqualität und Datenkonsistenz. (EMA 2001; CPMP/EWP/2330/99).</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht hinreichend begründet habe, ob und in welcher Form diese Anforderungen und Richtlinien der EMA im Falle von VELOUR erfüllt sind.</p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Die EMA hat die Erteilung der Zulassung für Zaltrap auf Basis von nur einer confirmatorischen Phase III-Studie, der VELOUR-Studie, empfohlen. Die Vorlage von nur einer confirmatorischen Phase III-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurde also akzeptiert und keine generellen Erfordernisse für zwei confirmatorische Studien gesehen..</p> <p>Eine zweite randomisiert- kontrollierte Studie in einem ähnlichen Setting würde voraussetzen, dass ein Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten, nämlich die Patienten im Placebo-Arm, mit einer erwiesenermaßen weniger wirksamen Therapie behandelt</p>	

Stellungnehmer:

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>würden. Diese Patienten würde man also dem Risiko aussetzen, früher an Ihrer Tumorerkrankung zu versterben. Eine solche Studie wäre aus unserer Sicht in höchstem Maße unethisch und würde als Konsequenz durch zuständige Ethikkommissionen oder Zulassungsbehörden mit großer Wahrscheinlichkeit auch nicht genehmigt werden.</p> <p>Wenn das IQWiG weiterhin 2 konfirmatorische Phase III- Studien fordert, um einen „Beleg für Zusatznutzen“ zu attestieren, wird es in der Onkologie aus oben genannten Gründen grundsätzlich nicht möglich sein, diese höchste Bewertungsstufe zu erreichen.</p> <p>Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von „Beleg“ auf „Hinweis“ erscheint daher nicht angebracht.</p>	
	Themenkomplex Endpunkte	
S. 34	<p><u>Endpunkte Progression Free Survival (PFS) und Overall Response Rate (ORR)</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers für PFS und ORR als direkt patientenrelevante Endpunkte nicht gefolgt werde. Insbesondere betont das IQWiG,</p>	

Stellungnehmer:

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>dass sich neben der bewerteten Überlebenszeit innerhalb der VELOUR-Studie aus diesen entsprechenden Surrogatendpunkten PFS und ORR keine neuen Erkenntnisse ergäben.</p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Zunächst einmal muss festgestellt werden, dass die Wahl der Studienendpunkte in VELOUR in Absprache mit den zuständigen Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen getroffen wurde. Hinzu kommt die Tatsache, dass dieser Endpunkt im Gegensatz zum Gesamtüberleben nicht durch Cross-over- Effekte oder nachgeschaltete Therapielinien beeinflusst wird. Der Endpunkt PFS wird daher regelhaft sowohl als primärer als auch sekundärer Endpunkt in onkologischen Zulassungsstudien verwendet und auch von Zulassungsbehörden anerkannt (US Food and Drug Administration 2007), (Garon EB 2012) (EMA 2001; CPMP/EWP/2330/99).</p> <p>Darüber hinaus basieren sowohl viele weltweite Zulassungen für Substanzen, die im Bereich des metastasierten Kolorektalen Karzinoms eingesetzt werden (Roche Pharma AG 2012; Fachinformation Avastin®), (Merck KGaA 2012; Fachinformation Erbitux®), (Amgen Europe B.V. 2012; Fachinformation Vectibix®), als auch die Empfehlungen der Leitlinien (Leitlinienprogramm Onkologie 2013; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; S. 175) u. a. auf Therapievorteilen im progressionsfreien Überleben.</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass auf Grund des gezeigten OS-Vorteils</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

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>weitere Endpunkte keine neuen Erkenntnisse zur Effektivität ergeben. Dem stimmt Sanofi-Aventis nicht zu, da diese Einschätzung nicht den therapeutischen Wert von Aflibercept für die betroffenen Patienten widerspiegelt.</p> <p>Insbesondere in der Therapie des metastasierten Kolorektalen Karzinoms, also bei schwer kranken Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, hat ein verzögerter Progress der Erkrankung sowie eine erneute Größenreduktion des Tumors oder beispielsweise der Lebermetastasen eine große Bedeutung für den betroffenen Patienten. In den aktuellen Leitlinien der DGVS ist das folgendermaßen dargestellt:</p> <p><i>„Bei primär irresektablen Lebermetastasen soll eine systemische Therapie begonnen werden. Wichtig ist die regelmäßige Evaluation einer möglichen sekundären Resektabilität nach Remissionsinduktion.“</i> (Leitlinienprogramm Onkologie 2013; S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; S. 159).</p> <p>An dieser Stelle sollte unbedingt zwischen einem „Surrogatparameter“ und einem „patientenrelevanten Endpunkt“ unterschieden werden.</p> <p><u>Surrogatendpunkt:</u></p> <p>Das IQWiG definiert Surrogate folgendermaßen: „Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind (zum Bei-</p>	

Stellungnehmer:

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>spiel Senkung des Blutdrucks als Surrogatparameter für Vermeidung eines Schlaganfalls). Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Messwerte, die sich relativ schnell und einfach bestimmen lassen. Surrogatparameter werden oft dann eingesetzt, wenn patientenrelevante Endpunkte relativ selten oder erst mit einer längeren zeitlichen Verzögerung auftreten.“ (IQWiG 2008; Glossar, S. 21)</p> <p><u>Patientenrelevanter Endpunkt:</u></p> <p>Über den Begriff des Surrogats hinaus sollte die Patientenrelevanz auch die Präferenzen des Patienten berücksichtigen, da dieser im Zentrum der Behandlungsentscheidungen steht. Eine Verlängerung der Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) und ein gutes Ansprechen des Tumors oder seiner Metastasen auf die Therapie (ORR) beeinflussen zusätzlich auch die Lebensqualität des Patienten unmittelbar. So konnten Taucher et al. zeigen, dass Therapieerfolg und Perspektiven einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität onkologischer Patienten haben (Tauchert et al. 2012)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>PFS und ggf. ORR sollten als patientenrelevante, wichtige Parameter für Morbidität anerkannt und auch entsprechend bei der Bewertung des Zusatznutzens gem. §35a SGB V berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer:

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)
Themenkomplex Patientenzahl und Kosten		
S. 36	<p><u>1. Epidemiologie</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Sanofi-Aventis bestätigt die Einschätzung des IQWiG, dass sich die Patienten der Zielpopulation im Krankheitsstadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden und begrüßt es, dass das IQWiG die Einschätzung der Patientenzahl in der Zielpopulation bestätigt. Das IQWiG bemängelt jedoch die Qualität und Aktualität einiger epidemiologischer Daten, die zur Ermittlung von Inzidenz und Prävalenz herangezogen werden. So stellt das IQWiG fest, dass sich die Daten, die für die Berechnung der Größe der Zielpopulation herangezogen wurden, auf das Jahr 2008 beziehen und damit von eingeschränkter Aktualität seien. Weiter wurden quantitativ voneinander abweichende Daten aus verschiedenen Quellen kritisch gesehen, wie beispielsweise Anteile der mCRC-Patienten im Krankheitsstadium IV aus dem Krebsregister Schleswig Holstein gegenüber den Marktforschungsdaten des Oncology Analyzers.</p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Im Dossier wurde umfassend dargestellt, dass bei der Einschätzung der Patientenzahl in der Zielpopulation die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellsten Daten herangezogen wurden. So</p>	<p>Dem Beschluss über die Nutzenbewertung werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer:

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>wurden im Dossier beispielsweise die Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes „Krebs in Deutschland 2007/2008“ verwendet, die im Jahr 2012 gemeinschaftlich vom Robert-Koch-Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegeben wurde. Diese Publikation des Jahres 2012 bezieht sich auf die aktuellsten ausgewerteten Daten der Jahre 2007/2008. (Robert Koch Institut 2012) Ausgedehnte Literaturrecherchen ergaben ebenfalls keine aktuelleren öffentlich verfügbare Daten.</p> <p>Darüber hinaus wurden im Dossier Daten aus verschiedenen Quellen herangezogen, um mögliche Unsicherheiten transparent darzustellen. So wurden beispielsweise zur Ermittlung der Verteilung der Krankheitsstadien die Daten aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein ergänzt um firmeneigene Marktforschungsdaten, die die Anzahl der Patienten eher höher einschätzen. Es wurde hier also ein konservativer Ansatz zu Gunsten einer höheren Transparenz gewählt.</p>	
S. 36	<u>2. Bewertung des Instituts: Verbrauch von Aflibercept und FOLFIRI</u>	

Stellungnehmer:

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>Anmerkung: Das IQWiG stellt einleitend fest: „Der Verbrauch von Aflibercept ist abhängig von der Körperoberfläche (KOF, siehe Abschnitt 3.2.2).“ Diese Aussage ist falsch. Laut Fachinformation (sanofi-aventis groupe 2013; Fachinformation Zaltrap®) von Zaltrap® erfolgt eine Dosierung von 4mg/kg Körpergewicht, wohingegen die Dosierung von FOLFIRI anhand der Körperoberfläche vorgenommen wird. (Pfizer Pharma GmbH 2011; Fachinformation Campoto®), (Teva GmbH 2012; Fachinformation Fluorouracil Gry®), (Bendalis GmbH 2012; Fachinformation Bendafolin®)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „„Der Verbrauch von Aflibercept ist abhängig vom Körpergewicht.““</p>	<p>Für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird entsprechend der Fachinformation zu Aflibercept (Zaltrap®) eine Körpergewichts-adaptierte Dosierung der Ermittlung des Verbrauchs zugrunde gelegt.</p>
S. 37	<p><u>3. Behandlungsdauer</u></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG merkt an, „Die Fach- und Gebrauchsinformationen von Aflibercept sowie der im FOLFIRI-Regime verwendeten Arz-</p>	<p>Die Therapiedauer wird den Angaben der Fachinformation entnommen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer</p>

Stellungnehmer:

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><i>neimittel beschränken jedoch nicht die maximale Anzahl von Behandlungszyklen“ und berücksichtigt daher in seiner 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.“</i></p> <p>Auch wenn die Kalkulation vom IQWiG rein rechnerisch korrekt vorgenommen wurde, ist die Zugrundelegung von 26 Therapiezyklen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten weder realistisch noch ausreichend begründet. Vielmehr basiert diese auf der Annahme eines fiktiven Patienten der Aflibercept kontinuierlich über ein Jahr erhält. Nach § 4 Abs. 8 Satz 3 AM-NutzenV sind maßgeblich die direkten Kosten für die GKV über einen bestimmten Zeitraum. In der Verordnungsbegründung heißt es, dass der Zeitraum im Hinblick auf die Dauer der Therapie sinnvoll sein soll. (AM-NutzenV § 4)Die direkten Kosten für die GKV zeichnen sich durch die tatsächlichen Verbräuche aus. Selbst wenn noch eine gewisse Unsicherheit über den tatsächlichen Verbrauch existiert, kann nicht willkürlich ein Wert zugrunde gelegt werden, der keinerlei Entsprechung in der Praxis findet. In der VELOUR-Studie erhielten die Patienten im Aflibercept+FOLFIRI-Arm im Median 9 Zyklen, wobei Aflibercept nur in 7 Zyklen verabreicht wurde, da Therapieanpassungen möglich waren. Patienten mit alleiniger Placebo+FOLFIRI-Behandlung erhielten im Median 8 Behandlungs-</p>	<p>angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p>

Stellungnehmer:

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)
	zyklen. (Van Cutsem et al 2012) Vorgeschlagene Änderung: Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der Zyklenzahl aus der VELOUR-Studie.	
S.38	<p><u>4. Verbrauch</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt weiterhin fest „Der pU begründet nicht die von ihm angenommenen durchschnittlichen Körpermaße von 1,70 m und 70 kg.“</p> <p>Sanofi hat im Dossier in der Tat keine Quellenangabe vorgenommen, reicht diese jedoch hiermit nach. Zunächst möchten wir allerdings feststellen, dass wir mit der Wahl des durchschnittlichen Menschen von 1,70 m, 70 kg und 1,81 m² Körperoberfläche lediglich dem Vorgehen anderer Hersteller gefolgt sind, was bisher auch ohne Angabe einer Quelle vom IQWiG akzeptiert wurde. Exemplarisch sollen hier die Dossiers sowie die zugehörigen Nutzenbewertungen von Abirateronacetat, Belatacept und Decitabin zitiert werden (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2012; Belatacept Modul 3 A), (IQWiG 2012; Belatacept) (Janssen- Cilag GmbH 2011; Abirateronacetat Modul 3 A),</p>	<p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wird ein unisex-Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)*. Es werden grundsätzlich keine indikationsspezifischen durchschnittlichen Körpermaße für die Kostenberechnung verwendet. Folglich bleibt unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation im Durchschnitt ein Körpergewicht unterhalb von 75,6 kg und eine Körpergröße unterhalb von 1,72 m aufweisen können. Umgekehrt bleibt auch unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation im Durchschnitt ein Körpergewicht oberhalb von 75,6 kg und eine Körpergröße oberhalb von 1,72 m aufweisen</p>

Stellungnehmer:

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>(IQWiG 2011; Abirateronacetat), (Janssen- Cilag GmbH 2012; Decitabin) (IQWiG 2013; Decitabin). Bei Regadenoson hat selbst der G-BA zur Ermittlung des Verbrauchs pro Myokardperfusionaufnahme einen 70 kg schweren Patienten (BAnZ 2012) verwendet. Auch die Festlegung der DDDs wird anhand des durchschnittlichen 70 kg-Patienten vorgenommen. (Fricke U et al. 2012)</p> <p>Im Übrigen möchten wir auf das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Cabazitaxel verweisen (G-BA 2012; Zusammenfassende Dokumentation Cabazitaxel), während der wir von Frau Dr. Urban gefragt wurden, warum wir zur Berechnung der Kosten nicht von 1,70 und 70 kg ausgegangen ist. Wir haben dies als Empfehlung verstanden und daher diesen Patienten - wie andere Hersteller und der G-BA auch - im Dossier zur Ermittlung der Kosten herangezogen.</p> <p>Das IQWiG schlägt im Folgenden alternative Wege zur Ermittlung des Verbrauchs und folglich der Kosten vor. Dazu zitiert es zunächst Daten des RKI, eine Quelle, die das IQWiG zuvor (IQWiG 2013; Aflibercept; s. S. 36) wegen seiner Unschärfe aufgrund der begrenzten Aktualität kritisiert hat (Daten aus 2008) (Robert Koch-Institut; 2012)</p> <p><i>„Laut RKI liegt das mittlere Erkrankungsalter für Darmkrebs zwischen 71 (Männer) und 75 (Frauen) Jahren [13]. Nach dem Mik-</i></p>	<p>können.</p> <p>* DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916;17:863-71.</p>

Stellungnehmer:

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><i>rozensus 2009 [29] betragen die durchschnittlichen Körpermaße dieser Altersgruppe 1,69 m und 77 kg. Hieraus errechnet sich eine durchschnittliche KOF von 1,88 m².“ Im Weiteren schlägt das IQWiG eine nach Männern und Frauen getrennte Kostenbewertung vor. „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.“</i></p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Wir sind der Auffassung, dass die Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nach bereits erfolgter Vorbehandlung mit einem Oxaliplatin-haltigem Regime, nicht mit dem durchschnittlichen Menschen aus dem Mikrozensus verglichen werden können. Eine Analyse der Körpermaße aus VELOUR und ASQoP (Sanofi group 2013; ASQoP- interim analysis weight height), (Sanofi group 2013; VELOUR-additional analyses weight height) bestätigt unsere Annahme (siehe Tabelle 1). Das durchschnittliche Körpergewicht der Aflibercept-Patienten in VELOUR und ASQoP ist 1,6 – 4,7 kg (Männer: 2 – 5,9 kg, Frauen: 4,7 – 5,5 kg) geringer als vom IQWiG geschätzt. Aus dem geringeren Körpergewicht resultiert eine um 0,03-0,07 m² geringere durchschnittliche Körperoberfläche (Männer:</p>	

Stellungnehmer:

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>0,02-0,08 m², Frauen: 0,07 – 0,08 m²).</p> <p>Tab. 1:</p> <table border="1" data-bbox="277 608 1137 1066"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>VELOUR</th> <th>ASQoP</th> <th>IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Mittelwert*</td> <td>Körperlänge (m)</td> <td>1,69</td> <td>1,68</td> <td>1,69</td> </tr> <tr> <td>Körpergewicht (kg)</td> <td>75,4</td> <td>72,3</td> <td>77,0</td> </tr> <tr> <td>Körperoberfläche (m²)</td> <td>1,85</td> <td>1,81</td> <td>1,88</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Männer</td> <td>Körperlänge (m)</td> <td>1,75</td> <td>1,73</td> <td>1,74</td> </tr> <tr> <td>Körpergewicht (kg)</td> <td>81,3</td> <td>77,4</td> <td>83,3</td> </tr> <tr> <td>Körperoberfläche (m²)</td> <td>1,96</td> <td>1,90</td> <td>1,98</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Frauen</td> <td>Körperlänge (m)</td> <td>1,60</td> <td>1,61</td> <td>1,63</td> </tr> <tr> <td>Körpergewicht (kg)</td> <td>66,6</td> <td>65,8</td> <td>71,3</td> </tr> <tr> <td>Körperoberfläche (m²)</td> <td>1,69</td> <td>1,70</td> <td>1,77</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Durchschnittlicher gewichteter Mittelwert aus Inzidenzen Männer/Frauen</p> <p>Patienten die den engen Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie unterliegen, und vermutlich jünger sind, als im therapeutischen Alltag, unterscheiden sich nach unserer Einschätzung auch hinsichtlich des Körpergewichtes, welches sogar noch deutlich unter dem der Studien liegen dürfte.</p>			VELOUR	ASQoP	IQWiG	Mittelwert*	Körperlänge (m)	1,69	1,68	1,69	Körpergewicht (kg)	75,4	72,3	77,0	Körperoberfläche (m ²)	1,85	1,81	1,88	Männer	Körperlänge (m)	1,75	1,73	1,74	Körpergewicht (kg)	81,3	77,4	83,3	Körperoberfläche (m ²)	1,96	1,90	1,98	Frauen	Körperlänge (m)	1,60	1,61	1,63	Körpergewicht (kg)	66,6	65,8	71,3	Körperoberfläche (m ²)	1,69	1,70	1,77	
		VELOUR	ASQoP	IQWiG																																										
Mittelwert*	Körperlänge (m)	1,69	1,68	1,69																																										
	Körpergewicht (kg)	75,4	72,3	77,0																																										
	Körperoberfläche (m ²)	1,85	1,81	1,88																																										
Männer	Körperlänge (m)	1,75	1,73	1,74																																										
	Körpergewicht (kg)	81,3	77,4	83,3																																										
	Körperoberfläche (m ²)	1,96	1,90	1,98																																										
Frauen	Körperlänge (m)	1,60	1,61	1,63																																										
	Körpergewicht (kg)	66,6	65,8	71,3																																										
	Körperoberfläche (m ²)	1,69	1,70	1,77																																										

Stellungnehmer:

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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Löschen der vorgeschlagenen geschlechterbezogenen Kostenbewertung und Akzeptanz der von uns in Anlehnung an bisherige Nutzenbewertungen verwendeten durchschnittlichen Körpermaße.</p>	
S.38	<p><u>5. Kosten – Pflichtrabatt der Apotheken nach § 130 SGB V</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass durch „<i>Reduktion des Pflichtrabatts der Apotheken nach § 130 SGB V von 2,05 € auf 1,75 € [...]</i>“ leichte Preisänderungen verursacht werden.</p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Zum Zeitpunkt der schriftlichen Stellungnahme ist diese Aussage korrekt. Doch weder zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch während der Nutzenbewertung durch das IQWiG, ist eine Entscheidung zur Höhe des Pflichtrabattes der Apotheker gefallen. Vielmehr ist die Einigung im Schiedsverfahren erst am 22.05.2013 erfolgt und dies vorbehaltlich der Zustimmung der zuständigen Gremien beim GKV-Spitzenverband und beim DAV.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

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>Laut Pressemitteilung der ABDA. ist die Zustimmung der genannten Gremien zu 1,75 € für das erste Halbjahr 2013 von beiden Seiten erst am 19.06.2013 erfolgt (ABDA 2013; Pressemitteilung). Im Übrigen wird sich der Apothekenabschlag zum 1. Juli bereits wieder auf 1,85 € erhöht haben. Eine Berücksichtigung des reduzierten Pflichtrabatts der Apotheker nach § 130 SGB V war zum Zeitpunkt der Dossiererstellung schlichtweg nicht möglich. Der maßgebliche Zeitpunkt nach 5. Kapitel, § 8 VerfO des G-BA war der 01.03.2013. Wir bitten um Verständnis dafür, dass gesetzliche Änderungen, die nach diesem Datum erfolgt sind, nicht von uns antizipiert und folglich nicht berücksichtigt werden konnten.</p>	
S.38	<p><u>6. Kosten – Preisgünstigere Produktalternative von Irinotecan</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass [...] bei Abfrage in der Lauer-Taxe vom 01.04.2013 eine preisgünstigere Alternative [...] von Irinotecan verfügbar war.</p> <p>Das IQWiG gibt leider weder die PZN noch den Hersteller der preisgünstigeren Packung an, so dass es schwerfällt, seiner Aussage zu folgen oder diese gar nachzuvollziehen. Wir sind</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

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>jedoch der Auffassung, dass nicht zwangsläufig die preisgünstigsten Packungen herangezogen werden müssen. Vielmehr sollte die Relevanz der Verordnungen im Alltag berücksichtigt werden. Die preisgünstigste Alternative vom 01.04.2013 (Lauertaxe 2013; Irinotecan ACCORD) weist in den bislang vorliegenden IMS Monatsdaten bis April 2013 keine einzige abgegebene Packung des Wirkstoffes Irinotecan gegenüber der GKV auf. (IMS Health Pharmascope Database 2013) Dies ist ein Beleg dafür, dass die preisgünstigste Packung nicht zwangsläufig eine Verordnungsrelevanz hat, vielmehr noch, u.U. überhaupt nicht verfügbar ist. Die Verwendung eines Preises ohne Prüfung der Verordnungszahlen könnte unter Umständen zu Manipulationen der ausgewiesenen Behandlungskosten führen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des Arzneimittelpreises und der Verordnungsrelevanz von Irinotecan zum 01.03.2013.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39	<p><u>7. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen – Kosten pro Zyklus</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt an: „Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen für Aflibercept + FOLFIRI ausführlich dar, weist diese allerdings nicht pro Zyklus aus.“</p> <p>Im Weiteren kommt das IQWiG zu folgendem Ergebnis: „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</p>	

Stellungnehmer:

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>290,60 €.“</p> <p>Standpunkt Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:</p> <p>Zunächst möchten wir feststellen, dass die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen pro Zyklus dezidiert auf den Seiten 66 – 66 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Aflibercept (Zaltrap®) – Modul 3 A aufgeführt sind.</p> <p>Das IQWiG stellt seine eigene Kostenberechnung nicht transparent dar, so dass es schwierig ist, diese nachzuvollziehen und folglich dazu Stellung zu nehmen. Aus unserer Sicht stellt es sich jedoch so dar, dass die Kosten in beiden Armen pro Zyklus geringer sind, als vom IQWiG angenommen, eben gerade weil, wie es das IQWiG selbst formuliert hat, einige Kostenpositionen nur quartalsweise berechnet werden können. Folglich dürfen diese eben nicht bei jedem Zyklus veranschlagt werden.</p> <p>Hinsichtlich des Antiemetikums Ondansetron, dass laut Fachinformation von Irinotecan (Pfizer Pharma GmbH 2011; Fachinformation Campto®) prophylaktisch verabreicht werden soll, möchten wir feststellen, dass die 240 mg-Packung Ondansetron, 8 mg (30 Tbl.) unverändert einem Festbetrag von 214,58 € unterliegt (Lauertaxe, Ondansetron, Stand 15.06.2013). Diesen Festbetrag vorausgesetzt ergibt sich für 30 Tabletten Ondansetron abzüglich des derzeit gültigen Apothekenabschlags von 1,75 € und der Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Preis von</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ausschließlich hinsichtlich „Sonstige GKV-Leistungen“ ist ein Unterschied in den Zubereitungskosten festgestellt worden.</p>

Stellungnehmer:

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>196,71 € Pro Zyklus werden lediglich 10 Tabletten benötigt, was demzufolge Kosten von 65,50 € pro Zyklus verursacht. Das IQWiG gibt an, eine Berechnung mit Verwurf der tablettengenauen Abrechnung vorzuziehen. Da das IQWiG jedoch auch bei dieser Kalkulation auf eine transparente Darstellung verzichtet hat, lässt sich schlichtweg nicht nachvollziehen, welche Packung zugrunde gelegt wurde. Wir erlauben uns daher nur den folgenden Hinweis: Die 240 mg Packung Ondansetron enthält 30 Tabletten; pro Zyklus werden 10 Tabletten benötigt und der Abstand zwischen zwei Zyklen beträgt 2 Wochen. Wir gehen im Gegensatz zum IQWiG davon aus, dass der Patient, Medikamente mit antiemetischer Wirkung, die prophylaktisch zur Irinotecan-Gabe eingenommen werden sollen, nicht einfach verwirft sondern wiederverwendet. Sollte es in der Tat bei einigen Patienten der Fall sein, dass sie ihre Tabletten verwerfen, könnte dem vorgebeugt werden, indem statt der 240 mg-Packung (= 30 Tbl.) die 80 mg-Packung (= 10 Tbl.) verordnet werden. In diesem Fall bliebe auch kein Verwurf. Die Kosten für Ondansetron pro Zyklus würden dann 86,23 € statt 65,50 € betragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der tatsächlichen Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen wie im Dossier transparent dargestellt.</p>	

Stellungnehmer:

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)
S.39	<p><u>8. Jahrestherapiekosten</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt basierend auf seinen Annahmen zum Verbrauch des Chemotherapie-Regimes FOLFIRI aber auch von Aflibercept und der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung über ein Jahr eigene Rechnungen durch.</p> <p>Wir haben bereits in den Punkten 3.2.2 Verbrauch und 3.2.1 Behandlungsdauer ausgeführt, dass wir der Auffassung sind, dass sowohl Körpergewicht als auch die Körperoberfläche von Patienten mit mCRC in diesem späten Krankheitsstadium nicht dem Mikrozensus entnommen werden können.</p> <p>Zur Kalkulation der Behandlungsdauer haben wir ebenfalls bereits Stellung bezogen. Wir gehen davon aus, dass die Annahme des IQWiG, dass die Therapie mit Aflibercept kontinuierlich über ein Jahr erfolgt, auf einem gänzlich fiktiven Patienten beruht und nicht die Kosten, die der GKV tatsächlich entstehen, abbildet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Löschen der vorgeschlagenen geschlechterbezogenen Kostenbewertung und Akzeptanz der von uns in Anlehnung an bisherige Nutzenbewertungen verwendeten durchschnittlichen Körpermaße.</p>	<p>Siehe oben stehende Ausführungen zu den entsprechenden Punkten.</p>

Stellungnehmer:

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 (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der Zyklenanzahl aus der VELOUR-Studie.</p>	

Abkürzungsverzeichnis:

AE	Adverse Event
CSR	Clinical Study Report
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Toxicity Criteria Adverse Event
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
Tbl.	Tabletten
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis

Literaturverzeichnis:

1. ABDA. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Apotheker stimmen Kompromiss zum Kassenabschlag zu; Pressemitteilung vom 19.06.2013
2. Amgen Europe B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat. 2012.
3. AM-NutzenV (Arzneimittel Nutzenverordnung) §2 Abs. 3
4. AM-NutzenV (Arzneimittel Nutzenverordnung) § 4 Abs. 8 Satz 3 AM-NutzenV
5. AM-NutzenV (Arzneimittel Nutzenverordnung) § 5 Abs. 5 Satz 1
6. BAnZ. Bundesanzeiger. BAnz AT 27.04.2012 B3
7. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDAFOLIN 10 mg/ml. 2012
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Belatacept, Modul 3 A. Stand vom 13.01.2012
9. Cui L, Hung HMJ, Wang SJ, Tsong Y. Issues related to subgroup analysis in clinical trials. Journal of Biopharmaceutical Statistics, 2002; 12:3, 347-358
10. EMA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study; (CPMP/EWP/2330/99), 2001
11. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Wissenschaftliches Institut der AOK. 2012, URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html
12. Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012; 77: 475-481
13. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Cabazitaxel; Vom 29. März 2012
14. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS Pharnascope® National/PADDS Database. 2013
15. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glossar zu den Allgemeine Methoden 3.0, vom 27.05.2008
16. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 29.12.2012
17. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.0; vom 23.09.2011
18. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 29.09.2011
19. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabazitaxel –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 12.01.2012
20. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 12.04.2012
21. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 27.04.2012

22. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Decitabin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Stand vom 16.01.2013
23. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1, Entwurf vom 18.04.2013
24. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aflibercept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand vom 29.05.2013
25. Janssen Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Abirateronacetat, Modul 3 A. Stand vom 30.09.2011
26. Janssen Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Decitabin, Modul 3 A. Stand vom 31.10.2012
27. Lauertaxe. Irinotecan Accord. Stand vom 15.06.2013
28. Lauertaxe. Ondansetron. Stand 15.06.2013
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, Juni 2013; Link: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>;
30. Merck KGaA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung. 2012.
31. NCI. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Online Instructions and Guidelines, 2006. Link: https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm; entnommen am 20.06.2013
32. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) CAMPTO® 20 mg/ml. 2011.
33. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. In: Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), Hrsg. 2012.
34. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin®. 2012.
35. Sanofi group. A Randomized, Open Label Multicenter Study of XRP6258 at 25 mg/m² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared to Mitoxantrone in Combination With Prednisone for the Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere®-Containing Regimen. Clinical Study Report. XRP6258 - EFC6193 (TROPIC) – Cabazitaxel. Auszug Appendix. 04.12.2009 *
36. Sanofi group. A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of Aflibercept Once Every 2 Weeks versus Placebo in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MCR) Treated with Irinotecan / 5-FU Combination (FOLFIRI) after Failure of an oxaliplatin based regimen. Clinical Study Report. AVE0005-EFC10262 – Aflibercept. 29.01.2013 *
37. sanofi-aventis groupe. Fachinformation Zaltrap® 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 01.02.2013.
38. Sanofi group. Periodic Benefit Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report – Aflibercept. 04.04.2013 *
39. Sanofi group. VELOUR- additional analyses weight height; 07.06.2013
40. Sanofi group. ASQoP- interim analysis weight height; 12.06.2013
41. Sanofi group. ASQoP + AFEQT Interim Analysis #2. 14.06.2013 *

42. Sanofi group. VELOUR post hoc analysis: Patient disposition, Summary of reasons for discontinuation within 6 months of randomization, EFC10262 (MCRC / VELOUR) study, Safety population. 18.06.2013
43. Tauchert et al. Quality of life incriminating symptoms in cancer patients and their weight in the doctor-patient-talk: a survey of the „quality of life“ working group of the „Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie“ (AIO): a preliminary analysis. ESMO 2012, Abstract #2788
44. Teva GmbH. Fachinformation Fluorouracil-GRY® 50 mg/ml Injektionslösung. 2012
45. U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; May 2007;
46. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(28):3499-506.

Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse*:

- Sanofi group. A Randomized, Open Label Multicenter Study of XRP6258 at 25 mg/m² in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared to Mitoxantrone in Combination With Prednisone for the Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere®-Containing Regimen. Clinical Study Report. XRP6258 - EFC6193 (TROPIC) – Cabazitaxel. Auszug Appendix. 04.12.2009
- Sanofi group. 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. Clinical Study Report. AVE0005-EFC10262 – Aflibercept. 29.01.2013
- Sanofi group. Periodic Benefit Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report – Aflibercept. 04.04.2013
- Sanofi group. ASQoP + AFEQT Interim Analysis #2. 14.06.2013

* Diese Dokumente beinhalten vertrauliche Daten und werden daher dem G-BA als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse von Sanofi-Aventis gesondert zur Verfügung gestellt.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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

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 Afibercept (3), oder Capecitabin/Leukovorin und Oxaliplatin (CapeOx) erhalten haben, werden aktuell folgende Therapieoptionen als Zweitlinientherapie empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none">❖ 5-Fluoruracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine +/- Bevacizumab oder Afibercept bzw. bei Tumoren mit KRAS-Wildtyp +/- Cetuximab oder Panitumumab (2). <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 Oxalipla-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tin- oder Irinotecan-basierten 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).	

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><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></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 Aflibercept (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><u>Eingeschlossene Studien</u></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 Aflibercept erschweren.</p> <p>30,4 % der Patienten im Aflibercept-Arm und 30,5 % der Patienten im Placebo-Arm hatten Bevacizumab in der Erstlinientherapie erhalten (3). Inwieweit daraus eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Aflibercept in der Zweitlinientherapie resultiert, ist unklar. In der VELOUR-Studie zeigte sich kein überzeugender Nutzen von Aflibercept 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 Aflibercept gegenüber Pla-</p>	<p><i>zur Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Aflibercept vom G-BA wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Aflibercept auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</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 Aflibercept 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 Aflibercept-Arm dokumentiert. Zu einem endgültigen Therapieabbruch führten Nebenwirkungen im Placebo-Arm bei 12,1 % und im Aflibercept-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 Aflibercept profitieren würden. Solche fehlen jedoch bislang. Außerdem hätte untersucht werden müssen, ob der KRAS-Mutationsstatus einen Einfluss auf das Ergebnis einer Therapie mit Aflibercept hat, da solche Effekte möglich sind (4).</p>	<p>zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird daher in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Um im Ausnahmefall auf Basis von nur einer Studie eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an die Studie und deren Ergebnisse Anforderungen bezüglich einer außerordentlichen Güte gestellt. Diese Anforderungen werden für die VELOUR-Studie insgesamt als nicht erfüllt angesehen.</p> <p>zum Ausmaß des Zusatznutzens: In der Gesamtbetrachtung liegt ein Zusatznutzen für Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben vor. Aufgrund der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ist ein größerer Schaden, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt wird, für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur indikationsspezifischen Symptomatik, liegen keine Nachweise eines Zusatznutzens vor. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Morbidität liegen nicht vor und können nicht einbezogen werden. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen. In der</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>Endpunkte</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>	<p>Gesamtbetrachtung wird der durch Aflibercept erzielte Effekt auf das Gesamtüberleben von 1,4 Monaten in Anbetracht des Schadenspotentials von Aflibercept und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung bewertet. Zusammengenommen wird eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><i>Weitere Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens siehe auch Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1.</i></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><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></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><u>Fazit</u></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>	

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; 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. 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. 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.

5.3 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	22.06.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept
Stellungnahme von	<p>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin Fon: + 49 (030) 322 93 29 33 Fax: + 49 (030) 322 93 29 43 aio@krebsgesellschaft.de www.aio-portal.de</p> <p><i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leitgruppe Kolon-/ Rektum- und Dünndarmtumoren der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p>Priv.-Doz. Dr. med. Ullrich Graeven, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach</p> <p>Prof. Dr. med. Susanna Hegewisch-Becker, Onkologische Schwerpunktpraxis, Hamburg</p> <p>Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick, Katholisches Klinikum Bochum, Ruhr-Universität</p> <p>Dr. med. Lothar Müller, Onkologische Schwerpunktpraxis Leer-Emden</p> <p>Dr. med. Stefan Kasper, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung:</p> <p>Das IQWiG hat einen Bericht zur Nutzenbewertung von Aflibercept basierend auf den Daten der VELOUR-Studie erstellt.</p> <p>Aflibercept gehört in die Gruppe der antiangiogenetisch wirksamen Substanzen. Die Angiogenese wird durch molekulare Signalfaktoren wie vasculo-endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und Plazenta-Wachstumsfaktoren (PIGF) gesteuert. Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, welches die humanen Isoformen von VEGF-A, VEGF-B und PIGF bindet und somit eine breite Signalblockade bewirkt. Im Vergleich zu den bisher bekannten VEGF-Antagonisten Bevacizumab hat Aflibercept in präklinischen Studien eine deutlich höhere Affinität der Bindung an VEGF-A als der bisher bekannte VEGF-Antagonist Bevacizumab.</p> <p>Aflibercept wurde in der VELOUR-Studie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen, die bereits eine Oxaliplatin-haltige Erstlinientherapie erhalten hatten, in einer randomisierten Phase-III-Studie eingesetzt. Eingeschlossen wurden 1226 erwachsene Patienten. Die Wirksamkeit von Aflibercept wurde in Kom-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bination mit einer Chemotherapie bestehend aus 5-FU, Folinsäure und Irinotecan überprüft (FOLFIRI-Schema, 1:1 Randomisierung).</p> <p>Für die Behandlung mit Aflibercept plus FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Placebo plus FOLFIRI (HR = 0,82, P = 0,003). Das IQWiG konstatiert daher in der Kategorie Mortalität einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich, stuft diesen Zusatznutzen jedoch aufgrund „erheblicher“ Nebenwirkungen herab auf „gering“.</p> <p><i>Zusammenfassende Beurteilung der Daten aus der VELOUR-Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Aflibercept verbessert erheblich das progressions-freie, das Zweijahres-Überleben und das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die unter oder nach einer Oxaliplatin-haltigen Therapie eine Progredienz ihrer Erkrankung erfahren haben.- Die zugrundeliegenden Studiendaten sind von hoher Qualität mit einem geringen Verzerrungspotenzial.- Die Nebenwirkungen, die unter Aflibercept beobachtet wurden, sind relevant aber gut beherrschbar und teils für die Substanzgruppe (Antiangiogenese) typisch- In der vorgelegten Studie fehlen Daten zur Lebensqualität sowie zu molekularen Subgruppen, die in besonderem Maße von der Therapie	<p>Zu dem Thema "<i>Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.2; Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>profitieren (prädiktive Marker).</p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Herabstufung des Zusatznutzens von „beträchtlich“ auf „gering“ unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils erscheint unter Berücksichtigung des signifikant verbesserten medianen Gesamtüberlebens und des erheblich verbesserten Zweijahres-Überlebens nicht gerechtfertigt.</p>	
<p>2. Einleitung und Stand des Wissens</p> <p>Das kolorektale Karzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumoren mit einer geschätzten Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2010 von 73.000 Erkrankungsfällen (http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/gekid/). Die therapeutischen Optionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Darmkrebses haben sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert. Sowohl durch eine Intensivierung der chemotherapeutischen Protokolle als auch durch die Kombination einer Chemotherapie mit zielgerichteten Substanzen konnte eine hochsignifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für diese Entität erreicht werden. Auch eine Steigerung der Anzahl der Metastasenoperationen hat zur Verbesserung des Überlebens beigetragen. In vergleichbaren deutschen Kollektiven liegt das mediane Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose einer fortgeschrittenen Erkrankung aktuell zwischen 25 und 28,7 Monaten ([2] Heinemann et al., LBA3506, Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2013).</p> <p>Als Bausteine einer medikamentösen Behandlung standen als Zytostatika bisher Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil/Folinsäure, Capecitabin), Irinotecan und Oxaliplatin zur Verfügung. Als Anti-EGFR-Antikörper sind Cetuximab und Panitumumab zugelassen, als Antiangiogenese-Antikörper Bevacizumab. Molekular-gezielte Therapien stellten beim metastasierten kolorektalen Karzinom ein hoch wirksames Therapiekonzept mit Potential zur Verlängerung des Gesamtüberlebens dar. Bevacizumab (Avastin®) war die erste Substanz mit antiangiogenetischem Wirkmechanismus, für die ein Überlebensvorteil für das Gesamtkollektiv gezeigt werden konnte. Für die Subgruppe der Patienten mit K-ras-Wildtyp konnte dies auch für die Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab (Vectibix®) und Cetuximab (Erbix®) demonstriert werden. Die drei vorgenannten Substanzen sind für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Substanzen ist hinlänglich bekannt. Die Nebenwirkungen sind relevant, jedoch beherrschbar und reversibel. Die vorgenannten Substanzen haben die therapeutischen Optionen in der Behandlung fortgeschrittener kolorektaler Karzinome erweitert und sind fester Bestandteil im Behandlungsalgorithmus von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom.</p> <p>Ein typischer Behandlungsalgorithmus für Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen sieht die Abfolge verschiedener Therapielinien</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vor, wobei bis zu vier Therapielinien in randomisierten Studien hinsichtlich des Zusatznutzens einer Verbesserung des Überlebens gesichert sind.</p> <p>Der Zugewinn an Lebenszeit ist das Ergebnis eines Zugewinns in den einzelnen Therapielinien, ist also ein additiver Effekt und nicht auf eine einzelne Substanz oder einzelne Linie zurückzuführen. Die Abfolge und Intensität der Behandlung von Erst-, Zweit-, und weiteren Therapielinien richtet sich nach Krankheitsstadium, Allgemeinzustand der Patienten und Behandlungsziel. Prinzipiell gilt, dass das Gesamtüberleben mit der Anzahl der verabreichten Medikamente korreliert, so dass keinem Patienten eine effektive Therapie vorenthalten werden sollte. ([1] Grothey A, Sargent D J Clin Oncol 2005,9441-9442)</p> <p>Der Einsatz einer Substanz mit antiangiogenetischem Wirkmechanismus in der Erst- oder Zweitlinien-Therapie gilt in Deutschland als Standard. Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper mit Bindung an den Liganden VEGF-A, für den in Kombination mit 5-FU/Folinsäure allein, Capecitabin sowie in Kombination mit intensivierten Irinotecan- oder Oxaliplatin enthaltenen Chemotherapie-Protokollen Remissionsraten von 40-45 % in der Erstlinien-Therapie und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden kann. Für die Kombination von Irinotecan und 5-FU Bolus (IFL-Schema) in der Erstlinien-Therapie wurde eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Gabe von Bevacizumab gezeigt. Wird Bevacizumab als Kombinations-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>partner einer Chemotherapie nach Progression unter oder nach einer Bevacizumab-haltigen Erstlinien-Therapie verabreicht, resultiert hieraus eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ([3] Bennouna et al., The Lancet Oncology, Volume 14, Issue 1, 29 - 37, January 2013). Wird Bevacizumab in der Zweitlinientherapie eingesetzt ohne vorangegangene Angiogenesehemmung, so ist eine erhebliche Verbesserung des progressions-freien Überlebens, des Gesamtüberlebens, aber auch der Remissionsrate zu verzeichnen ([4] Giantonio et al., J Clin Oncol 2007, 1539-1544). Ein signifikanter Anteil der Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen ist sowohl nach Versagen einer Erst- als auch Zweitlinien-Therapie noch in einem guten Allgemeinzustand, so dass weitere Therapielinien zum Einsatz kommen. Kürzlich konnte in der CORRECT-Studie für Patienten nach Versagen aller bislang zugelassenen Substanzen durch die Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Regorafenib noch einmal ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.</p>	
<p>3. Dossier und Bewertung von Aflibercept</p> <p>3.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>In diesem Verfahren muss der Zusatznutzen neuer Medikamente gegenüber der oder einer möglichen Standardbehandlung nachgewiesen werden.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Aflibercept im Vergleich zur akzeptierten Standardtherapie zu beurteilen. Als Stan-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dardchemotherapie nach einer Oxaliplatin-haltigen Therapie gilt in Deutschland die Kombination von Fluoropyrimidinen mit Irinotecan. Dies entspricht der Festlegung des G-BA. Die Vergleichstherapie FOLFIRI war somit zweckmäßig.</p>	
<p>3.2. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Grundsätzlich sind die Endpunkte Patienten-relevant, die das Gesamtüberleben, das progressionsfreie-Überleben und die objektive Ansprechrate (nach RECIST) betreffen, letztere insbesondere in Kombination mit Symptomkontrolle und Lebensqualitätsparametern. Mitentscheidend bei einer entsprechenden Analyse ist hierüberhinaus die differenzierte Abwägung von Effektivität versus Toxizität.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>3.2.1 Gesamtüberlebenszeit (primärer Endpunkt)</p> <p>Für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie ist die Beurteilung der Überlebenszeit von hoher Relevanz. Dies gilt im besonderen Maß für Zweit- und Drittlinien-Therapien.</p> <p>Aflibercept hat in der vorliegenden VELOUR-Studie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit geführt, die im Median 1,4 Monate betragen hat (Placebo/FOLFIRI 12,6 Monate; Aflibercept/FOLFIRI 13,5 Monate). Die mediane Beobachtungszeit liegt bei 22,28 Monaten. Das Zweijahresüberleben liegt in der Aflibercept Gruppe bei 28 % versus 18,7 % in der Kontrollgruppe. Eine Zunahme des</p>	<p>Für die Behandlung mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Behandlung mit der Kombinationschemotherapie FOLFIRI (Hazard Ratio: 0,82, p-Wert: 0,003). Das mediane Gesamtüberleben lag für Patienten in der Aflibercept+FOLFIRI-Gruppe bei 13,5 Monaten und in der FOLFIRI-Gruppe bei 12,1 Monaten, woraus eine Verlängerung des Überlebens von 1,4 Monaten im Median resultiert. In Relation zum medianen Überleben von ca. 10 bis 13 Monaten in der Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Zaltrap (Aflibercept). 15. November 2012), wird dies für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweijahresüberlebens um 9,3 % muss als beträchtlich und klinisch hoch relevant eingestuft werden (Van Cutsem et al, J Clin Oncology 2012, 3499-3506). Es kann aufgrund des Verlaufs der Kaplan-Meier-Kurve angenommen werden, dass es eine Subgruppe von Patienten gibt, die in besonderem Maße von dieser Therapie profitiert. Der Benefit bezüglich des Gesamtüberlebens konnte für alle Patienten gezeigt werden unabhängig davon, ob bereits in der Erstlinien-Therapie eine antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab durchgeführt worden war oder nicht.</p>	
<p>3.2.2 Ansprechrate und progressionsfreies Überleben</p> <p>Beide Endpunkte konnten durch die Zugabe von Aflibercept zu FOLFIRI signifikant gesteigert werden. Die Ansprechrate betrug 19,8 % im Vergleich zu 11,1 % im Kontrollarm. Im Vergleich zu anderen Zweitlinien-Therapien kann diese Ansprechrate als gut bezeichnet werden. In der TML-Studie lag die Ansprechrate in der Zweitlinien-Therapie bei 5,4 %, wobei hier alle Patienten eine antiangiogenetische Vortherapie erhalten haben (Bennouna et al., Lancet Oncol 2013).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben konnte durch Zugabe von Aflibercept von 4,7 Monaten auf 6,9 Monate gesteigert werden.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>3.2.3 Lebensqualität</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden nicht vorgelegt.</p>	
<p>3.2.4. Molekulare Biomarker</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten zu molekularen Subgruppen, die in besonderem Masse von der Therapie profitieren, wurden nicht vorgelegt.	
<p>3.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum umfasst sowohl charakteristische „Klassen-spezifische“ Nebenwirkungen einer antiangiogenetischen Therapie (Hypertonie, Proteinurie, thrombembolische Komplikationen) als auch eine Steigerung einiger Chemotherapie-bezogenen Nebenwirkungen. Bei einer differenzierten Betrachtung der Nebenwirkungen fällt auf, dass es zu keiner wesentlichen Steigerung irgendeiner Grad 4 Toxizität gekommen ist. Unter Zugabe von Aflibercept wird eine Zunahme der Grad 3 Diarrhoe um 11,4 % von 7,6 auf 19 % gesehen, die vermutlich auf die PIGF Hemmung zurückzuführen ist. Des Weiteren kommt es zu einer Zunahme einer Asthenie um 5,6 % (10,4 versus 16%) und zu einer Zunahme stomatitischer Beschwerden (Mundschleimhautentzündung) um 8,6 % (5 % versus 13,6 %). Durch Zugabe von Aflibercept werden somit gastrointestinale Nebenwirkungen der Chemotherapie etwas intensiviert.</p> <p>Diese Nebenwirkungen sind relevant, jedoch behandelbar und reversibel.</p>	<p>Patienten, die mit Aflibercept+FOLFIRI behandelt wurden, waren signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit FOLFIRI behandelt wurden. Zudem traten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) signifikant häufiger auf, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt worden war.</p> <p>Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein größerer Schaden von Aflibercept+FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.</p>
<p>4. Qualität der Studie</p> <p>Es handelt sich eine offene randomisierte, multizentrisch und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer ausreichend hohen Patientenzahl (N=1226). Die Endpunkte wurden adäquat gewählt, die Vergleichstherapie im Kontrollarm entspricht dem Standard.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Studie wurde international durchgeführt, eingeschlossen wurden überwiegend kaukasische Patienten. Aus Deutschland haben sich 5 Zentren beteiligt (34 Patienten). Es kann daher angenommen werden, dass die Daten auf die deutsche Behandlungssituation übertragbar sind.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Grothey A , Sargent D J Clin Oncol 2005,9441-9442 (Siehe Anlage!)
- [2] Heinneman et al., LBA3506, Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology 2013 <http://meetinglibrary.asco.org/content/110092-132>
- [3] Bennouna et al., The Lancet Oncology, Volume 14, Issue 1, Pages 29 - 37, January 2013 <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2812%2970477-1/fulltext>
- [4] Giantonio et al., J Clin Oncol 2007, 1539-1544 (Siehe Anlage!)
- [5] Van Cutsem et al, J Clin Oncology 2012, 3499-3506 <http://jco.ascopubs.org/content/30/28/3499.abstract>

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	24.06.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept/ Zaltrap®
Stellungnahme von	Bundesverband der pharmazeutische Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BPI als Interessensvertreter der angeschlossenen pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland nimmt zur Frühbewertung von Afibercept (Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom) gemäß § 35a SGB V wie folgt Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
S. 18, S. 20 – 24, S. 30, S. 34	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt PFS (Progressionsfreies Überleben) in der Gesamtschau des Zusatznutzens nicht. Das IQWiG begründet dies damit, dass sowohl PFS als auch Overall Response Rate (ORR) als Surrogatparameter nicht direkt patientenrelevant seien. Damit ergäben sich in Ergänzung zum Gesamtüberleben auch keine neuen Erkenntnisse.¹</p> <p>Gerade in der Onkologie wird der Endpunkt PFS zusammen mit dem Endpunkt Gesamtüberleben häufig verwendet und auch als klinisch relevanter Endpunkt betrachtet. Neben Gesamtüberleben als dem überzeugendsten Outcome-Parameter akzeptiert auch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) den Endpunkt PFS: „<i>Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.</i>“² Weiter wird in diesem Dokument festgestellt, dass sich Gesamtüberleben als primärer Endpunkt und PFS als sekundärer Endpunkt im Ergebnis konsistent zueinander verhalten sollten.² Dies ist in der VELOUR-Studie der Fall.</p> <p>Enzmann und Broich führen aus, dass es sich beim Gesamtüberle-</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer:

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>ben und beim progressionsfreien Überleben um integrative Endpunkte handelt, die Wirksamkeit und Sicherheit umfassen. So betonen sie, dass bei der Beurteilung des Nutzen-Risikoprofils zu beachten sei, dass beispielsweise das Gesamtüberleben bereits Daten zur Sicherheit beinhaltet: „ Die beobachtete Überlebenszeit ist bereits die Summe aus der Verlängerung der Überlebenszeit durch die erwünschte Anti-Tumor Wirkung des Arzneimittels und der Verkürzung der Überlebenszeit durch die unerwünschten Effekte des Arzneimittels, ist somit bereits der „Netto-Gewinn“ an Lebenszeit.“³</p> <p>Sie plädieren daher dafür, beide Endpunkte in Entscheidungen zum Nutzen-Risikoprofil eines Medikaments einzubeziehen, sehen aber auch einen Verzicht auf Daten zum Gesamtüberleben als kritisch.³</p> <p>In der VELOUR-Studie wird mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt dieser Forderung bereits Rechnung getragen.</p> <p>Ferner ist in der Publikation von Ludwig und Schott⁴ sowie Sherrill, et al⁵ dargelegt, dass PFS gerade beim fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom als validierter Surrogatendpunkt gilt und eine gute Korrelation zum Gesamtüberleben darstellt. Diese Korrelation wird in der VELOUR-Studie ausdrücklich bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des Endpunktes PFS in der Nutzenbewertung als klinisch relevanten Endpunkt.</p>	

Stellungnehmer:

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)
	Grundsätzlich sollte erwogen werden, Endpunkte wie PFS in der Onkologie oder andere klinisch relevante Endpunkte in anderen Indikationen in den Nutzenbewertungen zu berücksichtigen. Damit würden Aspekte, die für den Patienten unter Umständen wichtig sind, berücksichtigt werden, die nach wie vor keinen Eingang in die Nutzenbewertung gefunden haben. Insbesondere beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom wird durch aktuelle Publikationen die Validität des Surrogatendpunktes PFS bestätigt.	
S. 23-24	<p><u>Saldierung des Gesamtnutzens</u></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt den „Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß“ auf Basis des Gesamtüberlebens einem „Schaden von erheblichem Ausmaß“ gegenüber und stuft als Folge den Zusatznutzen insgesamt von „beträchtlich“ auf „gering“ herab.</p> <p>Der BPI hat bereits in anderen Verfahren angemerkt, dass im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung Ergebnisse zu einzelnen Nutzenbewertungsaspekten nicht gegeneinander aufgerechnet werden dürfen, sondern als Ergebnisse nebeneinander zu stellen sind. Dies ist insbesondere insofern fragwürdig als dass das IQWiG ohne eine erkennbare wissenschaftliche Grundlage Ermessensentscheidungen trifft und eine methodisch validierte und nachvollziehbare Bewertung unter Zuhilfenahme international gültiger Standards der</p>	Zu dem Thema "Abwägung von Zusatznutzen und Schaden in der Gesamtbewertung" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Stellungnehmer:

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>HTA-Bewertung nicht etabliert ist.</p> <p>Ferner möchten wir auch hier auf die Publikation von Enzmann und Broich verweisen: „Die beobachtete Überlebenszeit ist bereits die Summe aus der Verlängerung der Überlebenszeit durch die erwünschte Anti-Tumor Wirkung des Arzneimittels und der Verkürzung der Überlebenszeit durch die unerwünschten Effekte des Arzneimittels, ist somit bereits der „Netto-Gewinn“ an Lebenszeit.“³ Die vom IQWiG vorgenommene nachträgliche und zusätzliche Aufrechnung von „Nutzen“ und „Schaden“ führt zu einer doppelten (negativen) Berücksichtigung der Nebenwirkungen.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte- Nr. 165. Aflibercept (Zaltrap)- Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A13-08, 29.05.2013
- 2 EMA 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
- 3 Enzmann H, Broich K. Krebs- alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus der Sicht der Arzneimittelzulassung. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswesen (ZEFQ) 2013; 107: 120-128
- 4 Ludwig WD, Schott G Arzneimittelentwicklungen in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. Monitor Versorgungsforschung 03/2013: 29-33
- 5 Sherrill B, Kaya JA, Sandin R et al.: Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. Onco Targets Ther 2012; 5: 287-296

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

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

Sekretär und Schatzmeister
komm.: Prof. Dr. med. Mathias Freund

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

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 0,756 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 Hämatoxizität.

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 symptom-spezifisch 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 Hoffheinz (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 Lütner
Vorsitzende

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

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

zur Bewertung der Gesamtüberlebenszeit

Für die Behandlung mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Behandlung mit der Kombinationschemotherapie FOLFIRI (Hazard Ratio: 0,82, p-Wert: 0,003). Das mediane Gesamtüberleben lag für Patienten in der Aflibercept+FOLFIRI-Gruppe bei 13,5 Monaten und in der FOLFIRI-Gruppe bei 12,1 Monaten, woraus eine Verlängerung des Überlebens von 1,4 Monaten im Median resultiert. In Relation zum medianen Überleben von ca. 10 bis 13 Monaten in der Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Zaltrap (Aflibercept). 15. November 2012), wird dies für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.

zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse

In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI- (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

Patienten, die mit Aflibercept+FOLFIRI behandelt wurden, waren signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit FOLFIRI behandelt wurden. Zudem traten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) signifikant häufiger auf, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt worden war.

Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt sich ein größerer Schaden von Aflibercept+FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.

Im Übrigen haben die Ausführungen keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	24.06.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept - 2013-03-01-D-058
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS, www.dgvs.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das kolorektale Karzinom</p> <p>Das kolorektale Karzinom (KRK) ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern mit etwa 34000 und Frauen mit etwa 29000 Neuerkrankungen im Jahr 2010. Etwa 26000 Menschen sind 2010 an einem KRK verstorben (1). Seit 2008 nimmt die Inzidenz des KRK leicht ab, jedoch noch nicht in dem Umfang wie man es durch die Einführung der Vorsorgekoloskopie im Jahr 2002 in Deutschland erwarten würde.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit metastasiertem KRK hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert. Dies liegt an einer deutlichen Erweiterung des therapeutischen Armamentariums im Bereich der medikamentösen Therapie und der nicht medikamentösen Strategien, z.B. durch die Zunahme der Lebermetastasenresektion bei Patienten mit KRK und isolierten Lebermetastasen. Durch letztere können bei 20-25% der Patienten Langzeitremissionen ihrer Erkrankung erzielt werden.</p> <p>Bei den übrigen Patienten im UICC Stadium IV wird meist eine palliative medikamentöse Systemtherapie durchgeführt. Dazu stehen als Zytostatika neben Fluoropyrimidinen, Irinotecan und Oxaliplatin eine zunehmende Zahl an sogenannten Targeted Therapies zur Verfügung. Dies sind Substanzen, die eine gezielte Beeinflussung tumorspezifischer Eigenschaften zum Ziel haben.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim kolorektalen Karzinom werden insbesondere Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) wie Panitumumab und Cetuximab (beide exklusiv für K-ras Wildtyptumoren) und Angiogeneseinhibitoren wie der gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtete Antikörper Bevacizumab eingesetzt.</p> <p>Die medikamentöse Systemtherapie des kolorektalen Karzinoms erfolgt entsprechend der Wirksamkeit der verwendeten Substanzen im Zeitverlauf in Therapielinien. Viele Patienten mit KRK in der metastasierten Situation sind heute auch nach Versagen einer Erstlinientherapie in gutem Allgemeinzustand. Die palliative Therapie des metastasierten KRK ist durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Bis zu 4 Therapielinien sind in randomisierten Studien hinsichtlich Prognoseverbesserung (Überleben) untersucht.</p>	
<p>Angiogeneseinhibition</p> <p>Die Inhibition von Gefäßneubildung in der Tumortherapie hat die Besonderheit, daß in der Regel der Tumor nicht direkt adressiert wird, sondern die tumorassoziierten Gefäße bzw. die diese Gefäße stimulierenden Zytokine oder Rezeptoren das therapeutische Target darstellen. Zu diesen Zytokinen gehören u.a. VEGF, der Plazentawachstumsfaktor PlGF, und der Plättchenwachstumsfaktor PDGF. Durch Blockade dieser Zytokine wird die Gefäßversorgung des Tumors deutlich reduziert, was Einfluss auf das Tumorwachstum hat.</p> <p>Leads substanz für dieses therapeutische Konzept ist der monoklonale anti-VEGF Antikörper Bevacizumab (Avastin®), der erstmals 2005 für</p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Therapie des metastasierten KRK zugelassen wurde. Bevacizumab verlängert in der Erstlinientherapie insbesondere das progressionsfreie Überleben in Kombination mit 5-FU/Folinsäure (FS) oder Capecitabin, oder oder in Kombination mit Zweifachchemotherapien wie dem FOLFOX (5-FU/FS und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (5-FU/FS und Irinotecan) Protokoll. In der Zweitlinientherapie wurde durch Kombination von Bevacizumab mit dem FOLFOX-Protokoll bei mit Bevacizumab nicht vorbehandelten Patienten (2) sowie in Kombination mit Fluoropyrimidinen plus Oxaliplatin oder Irinotecan nach Progression unter einer Kombinationschemotherapie mit Bevacizumab (3) in Phase III Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt. Schwere, Angiogenese-Inhibitor spezifische Nebenwirkungen vom Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, waren Hypertonie und Proteinurie. Seltener Nebenwirkungen dieser Substanzklasse sind arterielle thromboembolische Ereignisse und Perforationen im Magen-Darm-Trakt.</p> <p>Aflibercept ist ein gentechnisch hergestelltes Fusionsprotein, das die humanen Ligandenbindungsdomänen von VEGFR-1 und -2 enthält. Diese binden als „decoy receptor“ effektiv alle humanen VEGF-A Isoformen sowie VEGF-B und PlGF (3,4,5). Das Medikament wurde in der Kombination mit 5-FU, Leukovorin und Irinotecan für die Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome mit Resistenz gegen oder Progress nach einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie im August 2012 von der FDA für die USA und im Februar 2013 von der Europäischen Kommission für die EU zugelassen. Grundlage dafür war die sogenannte VE-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LOUR Studie (4), die im Folgenden kurz erläutert wird.	
<p>Die VELOUR Studie</p> <p>Design</p> <p>Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 1226 Patienten. Die Patientenzahl ist ausreichend, um eine 20%ige Reduktion des Risikos zu versterben durch die Therapie mit Aflibercept nachzuweisen.</p> <p>Alle Patienten hatten eine Oxaliplatin-haltige Vortherapie im metastasierten Stadium erhalten oder hatten einen Krankheitsprogress innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Therapie mit 5-FU und Oxaliplatin. Der experimentelle Arm bestand aus der Kombination von Aflibercept mit 5-FU, Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI-Schema), die Vergleichstherapie aus der identischen Chemotherapie zusammen mit Placebo.</p> <p>Der Kontrollarm, die Kombination der identischen Chemotherapie mit Placebo ist für diese Studie adäquat und zweckmäßig.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen den für diese Studie üblichen Parametern.</p> <p>Die VELOUR Studie wurde in West- und Osteuropa, einschließlich Deutschland, in Nord- und Südamerika, in Australien, Neuseeland,</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Südafrika und Korea durchgeführt. Die Ergebnisse sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die bundesdeutsche Versorgungsrealität übertragbar.</p> <p>Bzgl. einer molekularen Charakterisierung der Tumoren werden keine Daten zum K-ras Mutationsstatus berichtet. Allerdings haben wir bisher keinen Hinweis, dass Ras Mutationen eine prädiktive Bedeutung für die Effektivität einer antiangiogenetischen Therapie haben. Ob und in wie weit eine Vortherapie mit anti-EGFR-Antikörpern, die nur bei Patienten mit K-ras Wildtypstatus im Tumor indiziert wäre, die Effektivität einer Zweitlinientherapie mit antiangiogenetischen Substanzen beeinflusst ist nicht geklärt. Aktuell, haben wir keine klaren Daten, dass dies der Fall ist.</p> <p>Die Studie war hinsichtlich ECOG-Status der Patienten, Bevacizumab-Vortherapie, Geschlecht, Alter, Primärlokalisierung des Tumors, Zahl der Metastasierungsorte, Lokalisation der Metastasen, bestehendem Bluthochdruck und vorangegangenen Chemotherapien zwischen beiden Armen gut balanciert.</p>	
<p>Effektivität der Kombination aus FOLFIRI plus Aflibercept in der Zweitlinientherapie des mKRR</p> <p>Die Effektivitätsdaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Zweitlinientherapie mit Aflibercept bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (3)</i></p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FOLFIRI + Placebo	FOLFIRI plus Aflibercept	p-Wert / HR	
Tumoransprechen %	11,1	19,8	p<0,001	
mPFS (Mo)	4,67	6,9	P<0.0001; HR 0.758	
mOS (Mo)	12,06	13,50	P<0.0032; HR 0.817	
<p><i>mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, mOS = medianes Überleben; HR = Hazard ratio; FOLFIRI = 5-FU, Folinsäure plus Irinotecan</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Tumoransprechen wurde in der Zweitlinientherapie durch die Hinzunahme von Aflibercept signifikant verbessert (19,8% vs. 11,1%). Dies kann von Bedeutung sein für Patienten mit isolierten Lebermetastasen, bei denen durch eine Verkleinerung der Metastasen evtl. eine sekundäre Resektabilität erzielt werden kann. Darüber hinaus ist Tumoransprechen relevant, wenn z.B. durch lokale Infiltration oder Verdrängung von Organstrukturen durch Tumoranteile Symptome auftreten, die durch eine entsprechende Tumorverkleinerung gebessert werden können. 				<p><i>zur Bewertung der Gesamtüberlebenszeit</i></p> <p>Für die Behandlung mit Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der alleinigen Behandlung mit der Kombinationschemotherapie FOLFIRI (Hazard Ratio: 0,82, p-Wert: 0,003). Das mediane Gesamtüberleben lag für Patienten in der Aflibercept+FOLFIRI-Gruppe bei 13,5 Monaten und in der FOLFIRI-Gruppe bei 12,1 Monaten, woraus eine Verlängerung des Überlebens von 1,4 Monaten im Median resultiert. In Relation zum medianen Überleben von ca. 10 bis 13 Monaten in der Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms</p>

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit verbunden ist oft auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Kombination mit Aflibercept verbesserte signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten im Vergleich zum Placeboarm um im Median 2,23 Monate (6,9 vs. 4,67 Monate). Obwohl ein Surrogatparameter, gibt das PFS doch Auskunft über die Effektivität einer Therapielinie. Dieser Unterschied ist klinisch relevant.- Die Kombination mit Aflibercept verbesserte signifikant das Überleben der Patienten im Vergleich zum Placeboarm um im Median 1,44 Monate (13,5 Monate vs. 12,06 Monate). Dieser Parameter hat die höchste Relevanz in der Beurteilung eines Arzneimittels zur Zweitlinientherapie des mKRK und war primärer Endpunkt der Studie. In das Gesamtüberleben gehen neben der Zweitlinientherapie auch Folgetherapien mit ein, was die Beurteilung der Effektivität einer in nur einer Therapielinie eingesetzten Substanz erschwert. 60% der Patienten in beiden Studienarmen erhielten mindestens eine weitere Therapielinie. Dieser Anteil entspricht Daten aus anderen, in Deutschland durchgeführten Phase III-Studien zum kolorektalen Karzinom (6). Ein Crossover der Aflibercepttherapie fand in der VELOUR-Studie nicht statt. Dies und der gleiche Prozentsatz an Folgetherapien in beiden Armen spricht gegen Verzerrung durch Folgetherapien für den Endpunkt Gesamt-Überlebenszeit. Trotz der weiteren Therapielinien erzielte die Kombination mit Aflibercept	<p>(European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Zaltrap (Aflibercept). 15. November 2012), wird dies für die Bewertung des Zusatznutzens als relevant angesehen.</p> <p>Im Übrigen haben die Ausführungen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten (HR 0.817). Dieser Überlebensvorteil wird als klinisch relevant eingeschätzt.</p>	
<p>Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4</p> <p>Im experimentellen (Aflibercept-)Arm traten mehr Grad 3/4 Nebenwirkungen auf: 83,5% versus 62,5%.</p> <p>Dies betraf v.a. substanzspezifische Nebenwirkungen von antiangiogenetisch wirksamen Substanzen (jeweils Aflibercept vs. Placebo) wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck (Grad 3: 19,1% vs. 1,5%; Grad 4: 0,2% vs. 0%) • Blutungen (2,9% vs. 1,7%) • Proteinurie (7,9% vs. 1,2%) • arterielle thromboembolische Ereignisse (1,8% vs. 0,5%) und • venöse thromboembolische Ereignisse (7,9% vs. 6,3%). <p>Interessanterweise traten schwerwiegende Komplikationen wie Fisteln und Perforationen in beiden Armen gleichermaßen in weniger als 2% der Fälle auf.</p> <p>Aflibercept scheint auch einige Chemotherapie-assoziierte Grad 3/4 Nebenwirkungen zu verstärken (Aflibercept vs. Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe (19,3% vs. 7,8%) • Asthenie (16,9% vs. 10,6%) • Mukositis (13,7% vs. 5%) • Infektionen (12,3% s. 6,9%) 	<p><i>zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse</i></p> <p>In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI- (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p>Patienten, die mit Aflibercept+FOLFIRI behandelt wurden, waren signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit FOLFIRI behandelt wurden. Zudem traten auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) signifikant häufiger auf, wenn zusätzlich zu FOLFIRI mit Aflibercept behandelt worden war.</p> <p>Die unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führten bei 26,8 % der mit Aflibercept+FOLFIRI behandelten Patienten und bei 12,1 % der mit FOLFIRI behandelten Patienten zu einem Abbruch der Therapie. Die erhöhte Anzahl an Therapieabbrüchen weist darauf hin, dass die mit der Aflibercept-Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse nicht in einem derartigen Ausmaß behandelbar sind, als dass die Behandlung regelhaft weitergeführt werden könnte.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt</p>

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• palmoplantare Erythrodyästhesie (2,8% vs. 0,5%)• Neutropenie (36,% vs. 29,5%)• Thrombopenie (3,3% vs. 1,7%). <p>Daraus resultierte, dass im Aflibercept-Arm 26,8% der Patienten die Studientherapie dauerhaft beendeten, im Placebo-Arm nur 12,1%, v.a. wegen Asthenie, Infektionen, Diarrhoe und Bluthochdruck. Die Behandlungsdauer der Patienten im Aflibercept-Arm war dennoch geringfügig länger als im Placebo-Arm (8 vs. 9 Zyklen), da im Placebo-Arm häufiger ein Progress der Erkrankung eintrat.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Das Spektrum umfasst Nebenwirkungen, die im Rahmen des onkologischen Managements und der Überwachung dieser Patienten bei der Therapie mit Arzneimitteln der jeweiligen Substanzklasse (Chemotherapie und Angiogenesehemmer) relevant, aber erwartet sind. Unerwartete, ‚neue‘ Nebenwirkungen oder eine unerwartete Häufung traten in der Kombination von Chemotherapie und Aflibercept in der Studie nicht auf. Die thromboembolischen Ereignisse waren selten, Perforationen und Fisteln traten im Aflibercept-Arm nicht gehäuft auf.</p> <p>Die häufigen Substanz-spezifischen Nebenwirkungen Hypertonie und Proteinurie verlaufen meist asymptomatisch oder sind im Fall der Hypertonie meist relativ einfach behandelbar. Auch die häufiger auftretende Diarrhoe ist durch entsprechende Maßnahmen in der Regel gut beherrschbar.</p> <p>Eine Lebensqualitätsanalyse wird in der Studie nicht berichtet. Es wäre allerdings nicht adäquat, aus einer Zunahme an Grad 3/4 Nebenwir-</p>	<p>sich ein größerer Schaden von Aflibercept+FOLFIRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie FOLFIRI.</p>

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kungen auf eine Verschlechterung der Lebensqualität zu schließen, Eine gerade publizierte Studie zum metastasierten Pankreaskarzinom zeigte für eine neue Chemotherapiekombination (FOLFIRINOX-Protokoll) eine verbesserte Effektivität bei erheblicher Zunahme der Grad 3/4 Toxizität. Dennoch korrelierte der Einsatz des FOLFIRINOX-Protokolls mit einer Verbesserung der Lebensqualität (7,8). Vorgeschlagene Änderung:</p>	
<p>Zusammenfassung</p> <p>Aflibercept in Kombination mit 5-FU, Leucovorin und Irinotecan ist die erste Arzneimittelkombination in der Zweitlinientherapie des metastasierten KRK, für die nach einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen und Oxaliplatin eine Verlängerung der Überlebenszeit in einer Phase III-Studie nachgewiesen wurde. Der Überlebensvorteil durch Aflibercept wird als klinisch relevant eingestuft.</p> <p>Auch weitere Parameter wie Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben wurden signifikant verbessert.</p> <p>Die Intensivierung der Therapie durch Hinzunahme von Aflibercept führte zu einer Zunahme an Grad 3/4 Nebenwirkungen, sowohl im Bereich der klassenspezifischen Nebenwirkungen als auch hinsichtlich einer Verstärkung der Nebenwirkungen der Chemotherapie. Insbesondere die in größerer Frequenz aufgetretenen Nebenwirkungen sind aber in der Regel gut beherrschbar und reversibel.</p> <p>Daten zur Lebensqualität der Patienten in den beiden Therapiearmen der Studie liegen nicht vor.</p>	<p><i>Siehe oben stehende Anmerkungen zu den spezifischen Ausführungen.</i></p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

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, Seite 9, 10 und 23,24	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines Zusatznutzens nach Kategorie I, erheblicher Zusatznutzen, beantragt. Das IQWiG hat im Auftrag des GBA eine Nutzenbewertung des Wirkstoffs auf Grundlage der VELOUR Studie durchgeführt.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG ist, dass auf der Seite der positiven Effekte für beide Altersstrata (> und < 65 Jahre) ein Zusatznutzen der Kategorie 2, beträchtlicher Zusatznutzen, besteht. Diesem Votum können wir uns anschließen, obgleich durch die in allen Kategorien bestehenden signifikanten Vorteile der Addition von Aflibercept zur Standardchemotherapie mit FOLFIRI (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen) auch eine Eingruppierung in „beträchtlich bis erheblich“ gerechtfertigt wäre.</p> <p>Auf der Seite der negativen Effekte wird für beide Altersstrata in der Kategorie schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen (Endpunkt Abbruch wegen UEs) nach Auffassung des IQWiG ein Schaden vom Ausmaß der Kategorie 1, „erheblich“ erreicht. Dies wird v.a. mit der statistischen Signifikanz der höheren Rate an UEs mit CTCAE-Grad 3 und 4 im experimentellen Arm der Studie begründet (RR = 1,34, p<0,001) und den häufigeren Therapieabbrüchen auf Grund von UEs (RR = 2,22).</p> <p>Diese Einschätzung des Schweregrads der Nebenwirkungen ist aus</p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

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>klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Aus unserer Sicht ist es relevant, um welche Nebenwirkungen es sich handelt. Die häufigsten klassenspezifischen und Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen, die durch Afibercept ausgelöst/verstärkt wurden, sind Hypertonie, Proteinurie, Mukositis/Diarrhoe und Hämatoxizität. In der Mehrzahl der Fälle sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar und reversibel und rechtfertigen das als „erheblich“ eingestufte Schadenspotenzial - aus Sicht des behandelnden Kliniklers - nicht. Die relevanten thromboembolischen Ereignisse waren im Afiberceptarm häufiger, aber insgesamt vergleichsweise selten (arterielle Thromboembolien) bzw. die Unterschiede zwischen experimentellem Arm und Kontrollarm waren gering (venöse thromboembolische Ereignisse).</p> <p>Bei der Bewertung des Umfangs der UEs ist u.E. auch zu berücksichtigen, dass trotz der häufigeren Therapieabbrüche im Afibercept-Arm die Therapiedauer in diesem Arm im Median länger war als im Vergleichsarm (9 Zyklen vs. 8 Zyklen). Im Vergleichsarm erlebten Patienten früher einen Progress ihrer Erkrankung (Progress der Erkrankung als bestes Therapieansprechen bei 21,5% der Patienten im Kontrollarm und 10,4% der Patienten im experimentellen Arm). Damit wurden Patienten im experimentellen Arm auch länger der Chemotherapie exponiert, was zu einem Teil die höhere Toxizität mit bedingt.</p> <p>Patienten <65 Jahren erlebten zwar mehr schwerwiegende Ereignis-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Seufferlein, Prof. Ebert für die DGVS

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>nisse, wenn sie Aflibercept einnahmen (RR 1,27), aber weniger als Patienten >65 Jahre (RR 1,88). Warum dieser Unterschied nach Auffassung des IQWiG zu vernachlässigen ist, wird in der Stellungnahme des IQWiG nicht begründet.</p> <p>Die VELOUR Studie legt leider keine Lebensqualitätsanalyse vor. Der vielleicht naheliegende Schluss, dass eine höhere Nebenwirkungsrate eine schlechtere Lebensqualität bedingt, ist nicht zwingend, da wir aus Studien wissen, dass sogar deutlich toxischere Therapieregime eine Verbesserung der Lebensqualität bedingen können (siehe Allgemeine Anmerkungen, Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4).</p>	
	<p>Zusammenfassend können wir aus klinischer Sicht die Einschätzung des IQWiG, von der höchsten Kategorie der Toxizität auszugehen und damit den Zusatznutzen von Aflibercept von „beträchtlich“ auf „gering“ abzuwerten nicht nachvollziehen. Wir schlagen eine Gesamtbewertung des Zusatznutzens der Substanz mit „beträchtlich“- Kategorie 2- vor.</p>	<p>Zu dem Thema "<i>Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.2; Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.</p>

Literaturverzeichnis

1. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. 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*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
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* 30:3499-3506, 2012.
4. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 20;99(17):11393-8.
5. Lockhart AC, Rothenberg ML, Dupont J, Cooper W, Chevalier P, Sternas L, Buzenet G, Koehler E, Sosman JA, Schwartz LH, Gultekin DH, Koutcher JA, Donnelly EF, Andal R, Dancy I, Spriggs DR, Tew WP. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):207-14.
6. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1. Epub 2012 Nov 16.
7. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
8. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Boige V, Bérille J, Conroy T. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31:23-9

5.7 Stellungnahme von Joachim Röhmel

Datum	<< 20.06.2013 >>
Stellungnahme zu	IQWiG Bericht Nr. 165 Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Joachim Röhmel (Einzelperson, keine Institution, keine Firma)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Joachim Röhmel

Es handelt sich um eine Stellungnahme grundsätzlicher Art, die aber sich auf Bewertungen des IQWiG zu Aflibercept bezieht.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mir war es nicht möglich diese Stellungnahme nach Zeilen so zu zerlegen, dass sie in das vorgegebene Zeilenschema passt. Ich hoffe nicht, dass sie deswegen sofort in den Papierkorb gelegt wird, sondern doch gelesen wird.	Für den Beschluss über die Nutzenbewertung werden die auf der Berechnung von Gegenereignissen beruhenden Analysen nicht herangezogen. Im Übrigen wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.

Stellungnahme zur Anwendung von relativen Risiken zur Quantifizierung von Nutzen und Schaden im IQWiG Bericht Nr. 165 Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Joachim Röhmel aus Bremen, 20. Juni 2013

Seit der Veröffentlichung im Anhang zu IQWiG Bericht 96 (Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02) hat sich das IQWiG einseitig festgelegt, vorzugsweise bis ausschließlich relative Risiken zur Quantifizierung von Nutzen und Schaden zu verwenden. Mehrfache Kritik aus verschiedener Seite hat bisher das IQWiG nicht abhalten können, an dieser Praxis fest zu halten. In dem vor ein paar Wochen zur Kommentierung veröffentlichten Entwurf „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.“ ist dieses Thema erneut an zwei Stellen behandelt:

Seite 17: „Vom Effektmaß relatives Risiko ausgehend werden Zähler und Nenner immer so gewählt, dass sich der Effekt (sofern vorhanden) als Wert < 1 realisiert. D. h. ein Effekt ist umso stärker, je niedriger der Wert ist.“

und

Seite 18: *„Das relative Risiko kann generell auf zwei Arten berechnet werden, je nachdem ob sich das Risiko auf Ereignisse oder Gegenereignisse bezieht (z. B. Tod vs. Überleben, Response vs. Non-Response). Für die vorgelagerte Signifikanzaussage ist dies unerheblich, da der p-Wert diesbezüglich bei einer Einzelstudie invariant ist und bei einer Meta-Analyse eine untergeordnete Rolle spielt. Das gilt jedoch nicht für den Abstand der Konfidenzintervallgrenzen zum Nulleffekt. Daher muss zur Festlegung des Ausmaßes des Effekts für jede binäre Zielgröße anhand inhaltlicher Kriterien unter Berücksichtigung der Art des Endpunkts und der zugrunde liegenden Erkrankung entschieden werden, welches Risiko betrachtet wird – das für das Ereignis oder das für das Gegenereignis.“*

Unter anderen Kritikpunkten habe ich habe zu dieser Praxis in einer Stellungnahme zu dem IQWiG Entwurf geschrieben (ich hatte mich zu diesem Punkt nur kurz gefasst, weil ich eine bald folgende ausführliche Fach-Diskussion zu diesem Punkt erwartete)²:

„Diese Festsetzung berücksichtigt die dem Quotienten innewohnende Asymmetrie nicht ausreichend. Eine Zunahme der Heilungsrate z.B. unter Therapie A auf 40 Prozent (gegenüber 30% unter B) ist formal auf zwei Weisen nach obigem Satz transformierbar:

a) Betrachte B/A

b) Betrachte das Gegenereignis der „Nonresponder-Raten“: 60 % unter A und 70% unter B und berechne dafür A/B

Im Falle a) könnte man mit einem Verhältnis $30/40=0.75$ rechnen, im Falle b) mit $60/70= 0.857$

Man beachte jedoch, dass Fall a) aber nicht mehr als Risiko Reduktion zu interpretieren ist, zudem auch nicht als Änderung gegenüber der Kontroll-Gruppe, da diese ja nicht zum Nenner des Quotienten beiträgt. Außer formalen Gründen (z.B. Arbeitsaufwand der Bewertung wächst, da Beurteilungskriterien angepasst werden müssten) gibt es meiner Ansicht nach keinen überzeugenden Grund, nicht auch Effektzuwächse zu zulassen.

Im Übrigen wird die von vielen Seiten bereits in der Vergangenheit geäußerte Kritik an der ausschließlichen Verwendung des relativen Risikos im neuen Entwurf so berücksichtigt, als hätte es diese Kritik nicht gegeben.“

² Vollständige Stellungnahme ist beigefügt

Nun hab ich als sicher angenommen, dass dieses kontroverse Thema in der (wenigstens nationalen) biometrischen Fachwelt diskutiert wird, zumal ja das IQWiG förmlich zu öffentlichen Stellungnahmen aufgerufen hat. Bezüglich der ausschließlichen Verwendung von relativen Risiken mit der Beschränkung auf relative Risiken unter 1 hat das IQWiG ein – aus meiner Sicht - weltweites Alleinstellungsmerkmal, eine überhaupt nicht wünschenswerte Tatsache.

Ich war daher ziemlich enttäuscht, dass das IQWiG sofort ohne Ergebnisse eine Fachdiskussion abwartend seinen Vorschlag im IQWiG Bericht Nr. 165 Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V angewandt hat.

An verschiedenen Stellen, aber am deutlichsten auf Seite 22 in der Diskussion zum Schaden bei dem Endpunkt „UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)“ wird diese einseitige und falsche Haltung eingenommen. Es ist zu lesen

„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.“

War in dem Entwurf zur Aktualisierung noch davon die Rede, dass „anhand inhaltlicher Kriterien unter Berücksichtigung der Art des Endpunkts und der zugrunde liegenden Erkrankung entschieden werden, welches Risiko betrachtet wird“, so ist die Wirklichkeit im Bericht zu Aflibercept, dass beide Betrachtungsweisen (Anteile mit Ereignis bzw. Anteile ohne Ereignisse) nebeneinander bestehen. Tatsache ist ja auch, dass der Endpunkt (unerwünschtes Ereignis) und die zugrundeliegende Krankheit nicht wirklich determinieren, welche Betrachtungsweise zu bevorzugen ist. Insofern ist es gut so, dass die Datenlage bei Aflibercept derart gestaltet ist, dass sogleich diskrepante Entscheidungen getroffen werden müssen:

	Aflibercept +F	Placebo +F
Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 und 4)	510 (83.5%)	378 (62.5%)
Patienten ohne schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)	101	227
Gesamt	611	605

Das ergibt ein relatives Risiko Aflibercept/Placebo von 1.34 mit einem approximativen 95% Konfidenzintervall von 1.24 bis 1.43.

Damit können die IQWiG „Rechenregeln“ zur Bedeutung und Quantifizierung des Schadens nicht sofort angewandt werden. Nach IQWiG gibt es zwei Möglichkeiten, das Relative Risiko auf eine Zahl unter 1 zu transformieren:

1) Vertauschung der beiden Spalten: man berechnet das relative Risiko Placebo/Aflibercept. Dieses ergibt sich durch Invertierung:

	Placebo +F	Aflibercept +F
Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 und 4)	378 (62.5%)	510 (83.5%)
Patienten ohne schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)	227	101
Gesamt	605	611

Das ergibt ein relatives Risiko Placebo/Aflibercept von $RR1 = 0.75$ ($=62.5/83.5$) mit dem 95% KI von 0.70 bis 0.81. und nach den „Rechenregeln“ ist der Schaden „beträchtlich“, weil das obere Ende des 95% KI oberhalb von 0.75 aber unterhalb von 0.90 liegt.

2) zweite Möglichkeit ist, die Vertauschung der beiden Zeilen

	Aflibercept +F	Placebo +F
Patienten ohne schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 und 4)	101 (16.6%)	227 (37.5%)
Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad 3 und 4)	510	378
Gesamt	611	605

Diese Möglichkeit kommt dem Konzept einer Reduzierung von „relativem Effekt“ noch am Nächsten, weil die Referenz Behandlung (hier Placebo + F) den Nenner bildet. Das ergibt ein relatives Risiko Aflibercept/Placebo von $RR2 = 0.44$ ($=16.6/37.5$) mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.36 bis 0.54 und nach den „Rechenregeln“ ist der Schaden nun „erheblich“, weil das obere Ende des 95% KI unterhalb von 0.75 liegt. Es ist sogar

weit darunter und signalisiert einen – kann man sagen – „dramatischen“ Schaden, und laut IQWiG: *„Dies wird bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt.“*

In dem gleichen Bericht Nr. 165 gibt es auch das umgekehrte Phänomen beim Schadenendpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, wo, wenn wie unter 1) „gerechnet“ wird, sich ein „beträchtlicher“ Schaden ermittelt, und wenn wie unter 2) „gerechnet“ wird, sich nur ein „geringer“ Schaden ermitteln lässt.

Was ist nun daran „falsch“ oder sagen wir weniger scharf „nicht zu Ende gedacht“?

Ich halte das Setzen von Grenzen für das Relative Risiko prinzipiell ungeeignet, um den Schaden und Nutzen von Effekten bei Arzneimitteln in fixen Kategorien zu quantifizieren. Während es noch richtig ist, dass eine klassische statistische Signifikanz (d.h. Testen auf Gleichheit versus Ungleichheit) nicht davon berührt wird, ob mit Anteilen von Ereignissen oder mit Anteilen von fehlenden Ereignissen (Gegenereignisse) gerechnet wird, ist eine solche Aussage für das relative Risiko offensichtlich falsch, wenn zu sogenannten „verschobenen statistischen Hypothesen“ übergegangen wird. Auf Methoden zu verschobenen Hypothesen mit inflexiblen Grenzwertsetzungen beruht aber das vom IQWiG angewandte Verfahren zur Kategorisierung und Quantifizierung von Nutzen und Schaden mittels des relativen Risikos. Die vom IQWiG vorgelegte Nutzenbewertung zu Aflibercept zeigt deutlich die dadurch erzeugte Konfusion.

Im Prinzip müssen die Argumente in einer ausführlichen Fachdiskussion ausgetauscht werden. Ich werde mich daher hier nur auf ein paar (hoffentlich verständliche) Bemerkungen beschränken.

- a) Als Alternative zum relativen Risiko bietet sich das Odds Ratio an. Das Odds Ratio ist ein gutartiges Maß zur Quantifizierung von Nutzen und Schaden und seine Eignung im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung ist bisher nur unzureichend untersucht worden, vielleicht auch deswegen, weil die erste Veröffentlichung der Matrix zur Klassifizierung in Kategorien „gar nicht“, „gering“, „beträchtlich“ und „erheblich“ im Anhang zum Bericht „Ticagrelor“ auf falschen Annahmen beruhte.

Das Odds Ratio besitzt nicht die dem relativen Risiko innewohnende Asymmetrie. Im Übrigen ist das fälschlicherweise oft als relatives Risiko bezeichnete Hazard Ratio in Studien zum Vergleich von Überlebenszeiten in Wirklichkeit eher ein Odds (Case et al. 2002; Spotswood et al. 2004). Die Gleichbehandlung des Hazard Ratio mit dem relativen Risiko bei Schwellenwertsetzung für die Kategorisierung des Aus-

maßes der Effekte legt den Verdacht nahe, dass auch in der „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden“ (IQWiG, Entwurf vom 18.4.2013) eine Fehlinterpretation des Hazard Ratio (im Sinne eines relativen Risikos) vorliegt. Explizit müsste begründet sein, warum im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung das Hazard Ratio gleichbehandelt wird wie ein relatives Risiko.

b) Differenzen Bildung ist ebenfalls gutartig in Bezug auf Zeilen- und/oder Spalten Vertauschung. Zudem gibt es einen großen Erfahrungsschatz über klinisch relevante Unterschiede bei Arzneimittel Studien. Auch kann viel stärker differenziert werden.

c) Geht man von einer Situation aus

	E (experimentell)	P
Patienten mit Ereignisse	p%	q%
Patienten ohne Ereignisse	(100-p)%	(100-q)%
Gesamt	100%	100%

und nimmt man für ein relatives Risiko E/P an, dass $p > q$ (im Aflibercept Bericht $83.5\% > 62.5\%$) also man muss nach 1) Spalten oder 2) Zeilen tauschen, so ergibt sich, dass das relative Risiko RR2 nach 2) genau dann kleiner ist als das RR1 nach 1), wenn

$$\text{minimum } \{p, 100-p\} < \text{minimum } \{q, 100-q\}$$

(im Aflibercept Bericht: $16.5 = \text{minimum } \{83.5, 16.5\} < \text{minimum } \{62.5, 37.5\} = 37.5$)

Man kann also theoretisch bestimmen, in welchem Fall 1) oder 2) die größere Risiko Reduktion auftritt.

d) Das besagt noch nicht Alles über die obere Grenze des Konfidenzintervalls aus, welche ja für IQWiG maßgeblich ist für die Kategorisierung.

Hier sei eine Überlegung angebracht, die ich bereits in meiner Stellungnahme zur Entwurf zur Aktualisierung angedeutet habe, die für den Aflibercept Bericht bedeutend wird und die ich hier noch einmal zu Demonstrationszwecken übertreibe: Angenommen ein Ereignis tritt unter E mit einer Häufigkeit von 60% auf und unter P mit einer Häufigkeit 80%. Das entspräche einer „Risiko Reduktion“ von $60/80=0.75$. Wenn jetzt

ganz oft wiederholt je 500 Beobachtungen unter E und unter P gemacht würden, dann sollte die obere Grenze des 95% Konfidenzintervall für das relative Risiko E/P nur in 2.5% aller Wiederholungen die Grenze von 0.75 unterschreiten (Typ I Fehler Rate, einseitig), wenn die Methode zur Konfidenzintervall Berechnung ordentlich ist³. Wählt man nun aber statt der Ereignisse die Nicht-Ereignisse, die unter E mit 40% und unter P mit 20% auftreten und berechnet das „relative Risiko“ für P/E, so wird die obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls in 98% aller Wiederholungen unter 0.75 liegen, d.h. der Typ I Fehler wird massiv überschritten. Dieses Beispiel sollte zu denken geben, auch weil es ja in dem vorliegenden Bericht zu Aflibercept zutrifft und damit relevant sein könnte.

Literaturverzeichnis

- IQWiG Bericht Nr. 96 Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02
- IQWiG Bericht Nr. 165 Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
- Joachim Röhmel Stellungnahme zu Teilschritt 1: Entwurf der Änderungen der Allgemeinen Methoden 4.0 Aktualisierung einiger Abschnitte. Bremen 18. Mai 2013 (beim IQWiG eingereicht)
- IQWiG: Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1 Entwurf vom 18.04.2013
- L. Douglas Case, Gretchen Kimmick, Electra D. Paskett, Kurt Lohman and Robert Tucker. Interpreting Measures of Treatment Effect in Cancer Clinical Trials. *The Oncologist* 2002, 7:181-187
- Spotswood L. Spruance, Julia E. Reid, Michael Grace and Matthew Samore. Hazard Ratio in Clinical Trials. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48(8):2787.

Deklaration eines möglichen Interessenkonflikts. Ich habe in der jüngeren Vergangenheit pharmazeutische Hersteller mehrfach in Fragen biostatistisch beraten, die die Nutzen – und frühe Nutzenbewertung betreffen, auch die Firma Sanofi-Aventis (nicht aber in dieser Angelegenheit). Diese Stellungnahme hier ist entstanden, ohne dass ich einen Auftrag dazu von irgendeiner Seite gehabt hätte. Er ist eine logische Fortsetzung meiner Stellungnahme zum Entwurf der Aktualisierung der Methoden des IQWiG, da die dort von mir angesprochenen methodischen Probleme schneller als ich dachte „an die Oberfläche geschwommen sind“. Ich sehe auf der einen Seite die Notwendigkeit, Nutzen- und Zusatznutzen jetzt zu bewerten. Ich sehe aber auch die dringende Notwendigkeit, Methoden zu diskutieren, entwickeln bzw. anzupassen und dann anzuwenden. Mir missfällt es, dass durch nicht zu Ende gedachte „Schnellschüsse“ eine methodische Schiefelage entsteht bzw. bereits entstanden ist.

³ Es wäre sinnvoll, exakte Konfidenzintervalle zu rechnen, statt exakte p-Werte, wenn diese dann obendrein nur mit $p < 0.001$ angegeben werden (Aflibercept Bericht, Seite 21).

Ich gehe davon aus, dass auf die Mitsendung der IQWiG Dokumente verzichtet werden kann.

5.8 Stellungnahme der medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 19.Juni.2012 >>
Stellungnahme zu	<< Afibercept /Zaltrap >>
Stellungnahme von	<<medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann, Dr. Martin Keller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die Vergleichstherapie adäquat ausgewählt?	<p>Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Patienten, die zuvor ein Oxaliplatin-haltiges Therapieregime erhalten haben, werden in der folgenden Therapielinie standardmäßig mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie behandelt, entweder als Monotherapie oder als Bestandteil einer Kombinationstherapie. Aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets des zu bewertenden Arzneimittels ist davon auszugehen, dass für die Patienten eine Kombinationschemotherapie grundsätzlich angezeigt ist. Für die Kombinationschemotherapie aus 5-Fluoruracil, Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) liegt entsprechende Evidenz vor. Zudem wird FOLFIRI für die vorliegende Therapiesituation durchweg in entsprechenden Leitlinien empfohlen.</p> <p><i>Weitere Ausführungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe auch Abschnitt A, "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1.</i></p>

Für die Nutzenbewertung von Aflibercept wurde die Zulassungsstudie VELOUR herangezogen (1). In der Studie erhielten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Oxaliplatin-haltigen Erstlinientherapie randomisiert entweder Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI (5-FU, Folinsäure und Irinotecan) oder Placebo in Kombination mit FOLFIRI.

Zwar zeigten die Patienten, die mit Aflibercept plus FOLFIRI behandelt wurden, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate im Median gegenüber der Kontrollgruppe, jedoch war auch die Rate an Grad 3/4 Nebenwirkungen signifikant erhöht. Aufgrund der Toxizität von Aflibercept plus FOLFIRI wird der Zusatznutzen vom IQWiG gegenüber der Vergleichstherapie als gering bewertet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit einem Oxaliplatin-haltigen Regime vorbehandelt wurden, FOLFIRI fest. Bei der Wahl der Vergleichstherapie wären jedoch monoklonale Antikörper gegen VEGF und EGFR in Betracht zu ziehen, die in Kombination mit einer Chemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose und klinischen Symptome von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom führen (2).

In der VELOUR Studie erhielten die eingeschlossenen Patienten keinen EGFR-Antikörper in der Erstlinienbehandlung. Die Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie European Society for Medical Oncology (ESMO) empfehlen als Zweitlinientherapie die Zugabe von Cetuximab oder Panitumumab als EGFR-Antikörper zu einer Chemotherapie, wenn die Patienten einen KRAS Wildtyp aufweisen und keinen entsprechenden Antikörper in der Erstlinienbehandlung erhalten haben. Mit ca. 60 % weist die überwiegende Mehrheit der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom einen KRAS Wildtyp auf (3).

Ebenfalls empfiehlt sich die Zugabe von Bevacizumab zu einem FOLFIRI Regime als Vergleichstherapie. Eine randomisierte Phase III Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 1,4 Monaten auch nach Fortsetzung von Bevacizumab in der Zweitlinientherapie (4). Die Steigerung der Überlebenszeit war dabei unabhängig vom KRAS-Status und ob in der Erstlinienbehandlung ein Oxaliplatin- oder Irinotecan-basiertes Regime vorausgegangen war.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) 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. Van Cutsem et al., J Clin Oncol. 2012; 30 (28): 3499-506.
- (2) Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Van Cutsem et al., Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 5:v93-7.
- (3) KRAS Testing: A Tool for the Implementation of Personalized Medicine. Shackelford et al., Genes Cancer. 2012; 3(7-8): 459-66.
- (4) Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Bennouna et al., Lancet Oncol. 2013; 14(1): 29-37.

5.9 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	23.06.2013
Stellungnahme zu	Aflibercept (Zaltrap®)
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH, Darmstadt</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.06.2013 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 165 publiziert, der den Zusatznutzen des Wirkstoffs Aflibercept (Zaltrap®) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter/nach einem Oxaliplatin-haltigem Regime fortgeschritten ist, in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), im Vergleich zu FOLFIRI bewertet.</p> <p>Merck Serono vermarktet den Wirkstoff Cetuximab (Erbix®) zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) und entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC). Merck Serono nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 165.</p>	
<p>Stellungnahme zur „Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen“</p> <p>Das IQWiG führt bei seiner Bewertung eine Aggregation der Ergebnisse auf Endpunktebene zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch.:</p>	

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„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.“ (S.5f.)</p> <p>Dies ein weiteres Beispiel dafür, dass ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen basierend auf einer signifikanten und patientenrelevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach einem unklaren Algorithmus herabgestuft wird.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung fokussiert auf einer Zusammenfassung von Wirksamkeit und einer sehr allgemeinen Bewertung der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs). Diese Vorgehensweise ist kritisch zu bewerten, da von einer gewissen Abhängigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs) innerhalb der Systemorganklassen des verwendeten Kodierungswörterbuch MedDRA ausgegangen werden muss. Auch muss von einer multiplen Testproblematik über die Gesamtheit der UEs ausgegangen werden. Vorschläge zur Bewertung und zur Signalerkennung, welche die Abhängigkeitsstruktur bei UEs und auch das Vermögen zur Erkennung eines Signals anhand der verfügbaren Fallzahl einbeziehen, liegen vor [1].</p> <p>Bei den am häufigsten in der Zulassungsstudie beobachteten unerwünschten Ereignissen (unabhängig vom Schweregrad) handelt es sich um für die Behandlung von Krebserkrankungen im Endstadium typische Beschwerden. Die medizinische Bewertung der im Vergleich zur Standardtherapie zusätzlich auftretenden schwerwiegenden Ereignissen</p>	<p>Zu dem Thema <i>"Bewertung der unerwünschten Ereignisse"</i> siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nisse hinsichtlich ihrer Tolerierbarkeit und Kontrollierbarkeit aus medizinischer Sicht wird nicht in die Bewertung einbezogen.</p> <p>Eine Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens sollte in der Gesamtschau erfolgen und nicht von einzelnen statistischen Analysen abhängig gemacht werden. Insbesondere sollten bei der Bewertung der patientenrelevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Besonderheiten des Indikationsgebietes – Zweitlinientherapie bei mCRC – stärker berücksichtigt werden. Für den Patienten steht der Wunsch nach eine Verlängerung des Gesamtüberlebens auch bei einer Zweitlinientherapie im Vordergrund.[2].</p> <p>.</p>	<p>Zu dem Thema "<i>Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i>" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.2; Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.</p>
<p>Für den Endpunkt schwere UEs zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens führt das IQWiG in diesem Bericht einen neuen „Maßstab“ ein (S. 22). Dabei handelt es sich um keine im Studienprotokoll bzw. in den Methoden des IQWiGs präspezifizierte Endpunktbetrachtung. Sogar das IQWiG attestiert das IQWiG:</p> <p>„ 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.“</p> <p>Die unterschiedliche Betrachtung des gleichen Ereignisses führt somit – sogar in der Selbstreflektion des IQWiGs - zum Nachteil für den</p>	<p>Für den Beschluss über die Nutzenbewertung werden die auf der Berechnung von Gegenereignissen beruhenden Analysen nicht herangezogen.</p> <p>Im Übrigen wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wirkstoff, dem ein beträchtlicher Zusatznutzen aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens zugesprochen wird. Auf diese Betrachtung sollte daher verzichtet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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)
S.13	<p>Stellungnahme zu Verzerrungspotenzial auf Studienebene</p> <p>Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene kommen IQWiG und pU zum gleichen Ergebnis, d.h. das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Jedoch folgt das IQWiG nicht der Einschätzung des pU hinsichtlich der „ergebnisUNabhängigen Berichterstattung“, ohne weitere Erläuterungen.</p> <p>Bewertung des IQWiGs: (S.13, Tab. 6)</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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)
-----------------	--	---

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 – Afibercept + 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

Bewertung des pU (Modul 4, Tab. 4-13, S. 44)

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
VELOUR	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Hier fehlt eine Erläuterung der abweichenden Bewertung des

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Aflibercept durch das IQWiG basiert ausschließlich auf relativen Effektschätzern, wie z.B. dem RR für UEs. Da hierbei das absolute Risiko des jeweiligen Ereignisses unberücksichtigt bleibt, ist keine adäquate Quantifizierung des Zusatznutzens gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Quantifizierung und Bewertung des Zusatznutzens sollten auch Schätzer der absoluten Risikodifferenz berücksichtigt werden.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

1. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine* 2012; 31: 1918 – 30
2. Weeks JC, Catalno PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, Schrag D. Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1616-25

5.10 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24. Juni 2013
Stellungnahme zu	Aflibercept (Zaltrap®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 3. Juni 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Aflibercept (Zaltrap®) veröffentlicht. Die Behandlung mit Aflibercept erfolgt in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das FOLFIRISchema festgelegt. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Die Bewertung basiert auf einer multinationalen, randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie (VELOUR). In der einzelnen Betrachtung der Endpunkte zeigt sich laut IQWiG eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, die zu einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich mit Placebo + FOLFIRI führt. Die Raten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) waren statistisch signifikant höher für Aflibercept im Vergleich zum Placebo, wobei sich für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Beleg für eine Effektmodifikation des Schadenspotenzials durch das Merkmal Alter</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigte. Die letzteren Unterschiede (gering für Patienten < 65 Jahre und erheblich für Patienten ≥ 65 Jahre) werden jedoch in der Gesamtbetrachtung des Instituts nicht übernommen, sondern insgesamt ein erheblicher Schaden aus Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen postuliert. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden laut IQWiG keine verwertbaren Ergebnisse vorgelegt. In der Gesamtschau wird somit der Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf das Ausmaß "gering" heruntergestuft.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Robert Dengler, Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Regensburg) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufs-</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen</p> <p>Bei der Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene sowie bei der anschließenden Gesamtaussage des IQWiG zum Zusatznutzen lassen sich mehrere methodische Fragestellungen aufzeigen, die für ein erratisches Vorgehen bzw. eine selektive Instrumentalisierung der Bewertungsmethodik seitens des IQWiG sprechen. So heißt es zum Beispiel im Kapitel 2.5.2: „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 <u>und negativen</u> Effekte zu vernachlässigen (...).“ Die aus dem Beleg einer Effektmodifikation resultierenden Unterschiede für die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (gering für Patienten < 65 Jahre und erheblich für Patienten ≥ 65 Jahre) werden allerdings in der Gesamtbetrachtung des Instituts nicht übernommen, sondern insgesamt über die Gesamtpopulation hinweg ein erheblicher Schaden aus Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen postuliert. Dies steht im Widerspruch zu ähnlich gelagerten Konstellationen auf der Nutzenseite, die vom IQWiG regelhaft in die Bewertung einbezogen und damit zum Nachteil der untersuchten Arzneimittel ausgelegt werden. In solchen Fällen reicht in der Bewertungspraxis des Instituts sogar nur ein Hinweis zum Niveau</p>	<p><i>zur Bewertung der Effektmodifikation im Endpunkt SUE</i></p> <p>Den Unterschieden im Ausmaß der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) für Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten < 65 Jahre wird, unter Berücksichtigung der weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen, nicht eine derartige Bedeutung beigemessen, als dass in der Gesamtaussage zu Nebenwirkungen nach Altersklassen zu differenzieren wäre.</p> <p><i>zur Berücksichtigung der Gesamtrate UE</i></p> <p>In der VELOUR-Studie hat fast jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Aflibercept+FOLFIRI- (99,2 %) als auch in der FOLFIRI-Behandlungsgruppe (97,9 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.</p> <p><i>zur Berücksichtigung der auf Gegenereignissen beruhenden Analysen</i></p> <p>Für den Beschluss über die Nutzenbewertung werden die auf der Berechnung von Gegenereignissen beruhenden Analysen nicht herangezogen.</p> <p>Im Übrigen wird auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) nicht abgestellt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von $p \leq 0,2$, um aus der Effektmodifikation die Bildung von „relevanten“ Subpopulationen zu begründen. Es ist also verwunderlich, warum in diesem Fall der Endpunkt SUE sowie in diesem Zusammenhang die zugunsten von Aflibercept auslegbare Effektmodifikation vernachlässigt werden.</p> <p>Im Abschnitt 2.7.2.4.3 der Nutzenbewertung des Instituts wird die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) als ein in die Bewertung eingeschlossener Endpunkt für die Kategorie Nebenwirkungen dargestellt. Für diesen Schadensendpunkt lag ausgehend vom Modul 4 des Dossiers kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Abschnitt 2.5.1 „Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene“ werden hingegen ausschließlich die vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen aufgeführt. Dieses erscheint selektiv und steht im Widerspruch zu den vom Institut selbst aufgestellten Forderungen zur Vollständigkeit und Transparenz in der Ergebnisberichterstattung. Insbesondere steht dieses Vorgehen auch im Widerspruch zu der bisherigen Darstellungspraxis des IQWiG in den früheren Nutzenbewertungen, wo Ergebnisse für alle eingeschlossenen Endpunkte erschöpfend aufgeführt werden.</p> <p>Ein methodisches Novum in der bisherigen Bewertungspraxis stellt die Berechnung der Effektschätzer und der dazugehörigen Konfidenzintervalle bei dichotomen Ausprägungen jeweils für Patienten mit einem Ereignis und für solche ohne Ereignisses (Gegenereignisse bzw. Komplementärmenge) dar. So wird für den Endpunkt „schwere unerwünschte UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)“</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zunächst das Relative Risiko für die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis berechnet (RR 0,75 [95% KI: 0,70; 0,81]). Im zweiten Schritt erfolgt die Berechnung für die Komplementärmengen, also für Anteile der Patienten ohne solche Ereignisse (RR: 0,44 [95% KI: 0,36; 0,54], inverse Effektrichtung). Erwartungsgemäß ergeben sich hierdurch unterschiedliche obere Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls. Laut IQWiG hat dies 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.“</p> <p>Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa methodisch unüblich und kann beim unbedarften Leser zu einer falschen Schlussfolgerung führen, ohne dass eine manipulative Motivation überhaupt intendiert ist. IQWiG selbst beschreibt die Handhabung mit Gegenereignissen auf S. 18 der „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1“ vom 18.04.2013 wie folgt: „Das relative Risiko kann generell auf zwei Arten berechnet werden, je nachdem ob sich das Risiko auf Ereignisse oder Gegenereignisse bezieht (z. B. Tod vs. Überleben, Response vs. Non-Response). Für die vorgelagerte Signifikanzaussage ist dies unerheblich, da der p-Wert diesbezüglich bei einer Einzelstudie invariant ist und bei einer Meta-Analyse eine untergeordnete Rolle spielt. Das gilt jedoch nicht für den Abstand</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Konfidenzintervallgrenzen zum Nulleffekt. Daher muss zur Festlegung des Ausmaßes des Effekts für jede binäre Zielgröße anhand inhaltlicher Kriterien unter Berücksichtigung der Art des Endpunkts und der zugrunde liegenden Erkrankung entschieden werden, welches Risiko betrachtet wird – das für das Ereignis oder das für das Gegenereignis.“ Nach der eigenen Aussage des Instituts muss also einzeln festgelegt werden, ob die Auswertung für Ereignisse <u>oder</u> für Gegenereignisse erfolgt. Die wissenschaftliche Ratio einer ergänzenden Betrachtung des Nichtauftretens von therapiebedingten Ereignissen ist in dieser Form nicht nachvollziehbar. Bei Ereignisraten, die zunehmend von 0,5 abweichen, führt dieses Vorgehen zwangsläufig zu unterschiedlichen Relativen Risiken und damit auch zu entsprechend unterschiedlichen Grenzen des Konfidenzintervalls und in Anschluss daran zu erheblichen Interpretationsproblemen. Im vorliegenden Beispiel führt die absolut unübliche ergänzende Analyse der Anteile der Patienten ohne Ereignisse zu einer Verschiebung des oberen Konfidenzintervalls unterhalb des vom IQWiG verwendeten Schwellenwerts für ein erhebliches Effektausmaß.</p> <p>Die Anwendung dieser Methodik seitens des IQWiG ist umso verwunderlicher, das sie scheinbar punktuell und damit selektiv zulasten des Herstellers erfolgt. Das Vorgehen wird z.B. für den für die Bewertung ausschlaggebenden Endpunkt “Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht angewandt. In einer Betrachtung der Ereignisraten kommt das IQWiG zu einem RR von 0,45 [95% KI: 0,35; 0,58]. Dies entspricht auch den Berechnungen des Herstellers im Dossier. Ausgehend vom o-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ren Konfidenzintervall leitet das IQWiG ein erhebliches Schadenspotenzial ab ($KI_o < 0,75$). Würde das IQWiG für diesen Endpunkt dieselbe Vorgehensweise wie für "schwere unerwünschte UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)" anwenden, so kämen deutlich abweichende Konfidenzintervalle zustande. Für die Anteile der Patienten ohne „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ergibt sich ein RR von 0,83 [95% KI: 0,79; 0,88] (Eigenberechnung des vfa auf Basis der Angaben im Modul 4 des Dossiers). Aus den vom IQWiG verwendeten und umstrittenen Schwellenwerten zur Herleitung der Ausmaßkategorien ergäbe sich jedoch ein beträchtliches und kein erhebliches Schadenspotenzial ($0,75 < KI_o < 0,90$). Der vfa merkt hier wiederholt an, dass er unabhängig von der dargelegten Arithmetik explizit dieser Methodik aus bereits bekannten und im Rahmen zur Stellungnahme von Ticagrelor erläuterten Gründen nicht folgt.</p> <p>Insgesamt ist nach Auffassung des vfa festzustellen, dass die vom IQWiG unterschwellig eingeführte und der IQWiG-eigenen Methodik widersprechende Zusatzauswertung der Gegenereignisse als ein selektives Vorgehen zulasten der pharmazeutischen Unternehmen ausgelegt werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Aflibercept

**Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Juli 2013
von 10.08 Uhr bis 11.38 Uhr**

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Herr Dr. Aguirre
Frau Dr. Rosenfeld
Frau Dr. Schmalowsky
Herr Dr. Sievert

Angemeldete Teilnehmer der Firma Medac Pharma GmbH:

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Schmoll

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):

Herr Prof. Dr. Seufferlein (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Ebert (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Herr Dr. Wilken
Herr Prof. Dr. Paar

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum heutigen mündlichen Stellungnahmetermin hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Zwei der Stellungnehmer fehlen noch. Ich glaube aber, das sollte nicht zulasten derjenigen gehen, die pünktlich gekommen sind. Wir beginnen mit dem Anhörungsverfahren und werden sicherlich auch einige Zeit brauchen, bis der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat etc. pp., sodass wir diese Meinungen dann eben auch noch im weiteren Verlauf unserer Anhörung einholen können.

Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sprechen heute über einen Wirkstoff zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Zugrunde liegt eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Mai 2013 auf der Basis einer relevanten Studie mit 1.226 erwachsenen Patienten. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Vorschlag, mit Blick auf die positiven Wirkungen des Wirkstoffs bezogen auf die Mortalität einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als gegeben anzusehen, aber diesen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen mit Blick auf schwerwiegende und schwere Nebenwirkungen, die es als erheblich einstuft, insgesamt auf einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen herabzustufen.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG liegen eine Reihe von Stellungnahmen vor, die sich naturgemäß eben auf dieses Spannungsverhältnis zwischen positiven Auswirkungen auf die Mortalität auf der einen Seite und schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen auf der anderen Seite beziehen. In verschiedenen Stellungnahmen wird auch deutlich ausgeführt, dass Daten zur Lebensqualität gerade mit Blick auf die schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen, die hier im Raume stehen, von Wichtigkeit sind, aber nicht in hinreichendem und notwendigem Umfang vorliegen etc. pp. Dieses Spannungsverhältnis wird, glaube ich, der Hauptpunkt sein – unbenommen auch anderer Punkte, die angesprochen werden können –, über den wir heute selbstverständlich sprechen müssen.

Stellungnahmen haben abgegeben – ich will das fürs Protokoll der guten Ordnung halber erwähnen – Sanofi-Aventis – das ist ganz klar –, die AkdÄ, die DGHO, die AIO, die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der vfa, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Merck Serono und Herr Joachim Röhmel.

Heute hier anwesend, um in diesem mündlichen Anhörungsverfahren eben auch die Positionen darzustellen, sind Herr Dr. Aguirre, Frau Dr. Rosenfeld, Frau Dr. Schmalowsky und Herr Dr. Sievert von Sanofi, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Professor Schmoll von der DGHO. Herr Professor Seufferlein und Herr Professor Ebert von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sind noch nicht eingetroffen. Dann ist hier Dr. Erdmann von Medac Pharma. Herr Dr. Johannes von Medac Pharma ist erkrankt und hat sich deshalb kurzfristig entschuldigt. Dann sind hier Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa sowie Herr Dr. Wilken und Herr Professor Paar vom BPI.

Ich möchte Sie darauf hinweisen, dass wir heute ein Wortprotokoll führen. Deshalb ist meine herzliche Bitte, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, zu Beginn Ihrer Ausführungen Ihren Namen und die Institution, die Sie vertreten, nennen und dass Sie bitte das Mikrofon einschalten. Dann ist es einfacher für die Stenografen, das, was hier an teilweise doch sehr komplexen Sachverhalten dargestellt wird, entsprechend zu erfassen.

Ich sage noch einmal herzlich willkommen und würde vorschlagen, dass Sanofi zunächst einmal kurz einführt. Die Stellungnahmen haben alle, die hier sind, gelesen – das ist ganz klar –, aber vielleicht könnten wir noch auf die wesentlichen Punkte und die dissidenten Punkte, auf die Sie auch mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG repliziert haben, eingehen. Dann hätten wir einen Einstieg in eine hoffentlich fruchtbare und uns alle weiterbringende Diskussion. – Bitte schön, Herr Sievert.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Hecken, für die netten einführenden Worte. Ich sitze hier zusammen mit Frau Rosenfeld, die den Bereich evidenzbasierte Medizin vertritt, und mit Frau Schmalowsky, die für den Bereich Market Access zuständig ist. Herr Aguirre leitet den Bereich Onkologie/Hämatologie, und ich bin für die Medizin in diesem Bereich zuständig. Dass wir hier jetzt schon zum zweiten Mal seit Inkrafttreten des AMNOG mit einem onkologischen Präparat sitzen, das wiederum einen Überlebensvorteil als Patientennutzen mit sich bringt, stimmt uns eigentlich ganz froh. Von daher freuen wir uns. Trotzdem sind wir ein bisschen nervös. Ich habe mir daher ein paar Notizen gemacht, damit ich nicht vergesse, was ich am Anfang sagen wollte.

Wir hatten, glaube ich, hier noch keine Anhörung zum Kolorektalkarzinom, deswegen will ich ganz kurz auf das Kolorektalkarzinom eingehen. Ich würde auch kurz – aber wirklich kurz – die Substanz beschreiben, also welchen Mehrwert die Substanz für die Patienten im Rahmen der Zulassungsstudie aus unserer Sicht mit sich bringt, und dann ganz kurz nur auf wenige Punkte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen; denn, wie Sie schon gesagt haben, es steht sowieso alles im Statement.

Kolorektalkarzinom ist der zweithäufigste Tumor. Von daher ist es eine sehr große Indikation. Leider ist aber auch heute noch das Fünfjahresüberleben im metastasierten Stadium, über das wir hier reden, sehr schlecht. Wie in vielen onkologischen Indikationen ist es nach Stadien eingeteilt. In Stadium I liegt die Überlebensrate nach fünf Jahren bei quasi 100 Prozent. Im Stadium IV, metastasiert, liegt auch heute noch die Rate an Patienten, die fünf Jahre überleben, bei unter 5 Prozent.

Gleichzeitig ist das Kolorektalkarzinom ein Beispiel dafür, dass der Fortschritt manchmal ganz kleine Schritte geht, trotzdem aber am Ende zu einem großen Fortschritt führt. Wir hatten 1990 quasi noch keine Chemotherapie. Man hat mit 5-FU und Folinsäure angefangen und das Überleben von sechs auf zwölf Monate verbessert. Dann hat man über Bolus-Infusionsschemata weitere Substanzen dazu bekommen, um das Jahr 2000 auch Oxaliplatin, Irinotecan, und diese dann sequenziell angewendet. Dann war man bei 16 bis 18 Monaten. Dann kamen Substanzen wie Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab dazu, sogenannte Biologicals oder neue Substanzen, und mittlerweile ist man bei 24 Monaten. Das heißt, man hat insgesamt in dieser Zeit das Überleben vervierfacht. Der einzelne Schritt war aber immer nur ein Monat bis maximal drei Monate.

Zum Aflibercept ganz kurz. Aflibercept greift in die Gefäßneubildung am Tumor ein. Der Tumor braucht ab ungefähr 1 cm Größe eigene Blutgefäße, um weiter wachsen zu können. Dies wird über eine Vielzahl von Faktoren gesteuert. Ein Teil dieser Faktoren ist die Wachstumsfaktorenfamilie der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren, VEGF; ich werde sie ab jetzt immer als VEGF bezeichnen. Es gibt bei den soliden Tumoren zwei entscheidende, VEGF-A und VEGF-B, und dann gibt es noch einen Placental Growth Factor, der dort ebenfalls eine Rolle spielt. Aus diesem biologischen Verständnis hat man versucht, eine Substanz zu entwickeln, die genau diese drei bei den soliden Tumoren entscheidenden Faktoren ab-

fängt, hat die Rezeptoren nachgebaut, an die sie normalerweise koppeln, und die entscheidenden Arme genommen und hat da mit Aflibercept ein lösliches Fusionsprotein synthetisiert, das selektiv und mit hoher Geschwindigkeit und Bindungsstärke alle diese drei Faktoren abfängt. Das ist der Hintergrund des Aflibercepts, also die Idee dahinter.

Das hat sich in die Klinik übersetzt. Man kann das sehr schön nachverfolgen. Entweder man misst das freie Aflibercept im Blut, oder man misst die freien Wachstumsfaktoren im Blut. Da kann man sehr schön korrigieren. Daraus entstand auch eine sehr klare Dosisempfehlung von 2 mg/kg Körpergewicht pro Woche. Aufgrund der Halbwertszeit kann man es wöchentlich, zweiwöchentlich oder dreiwöchentlich geben. In unserer Studie wurde es mit FOLFIRI kombiniert, das zweiwöchentlich gegeben wird. Von daher ist in dieser Studie die Dosierung 4 mg/kg Körpergewicht gewesen.

Im Bereich des metastasierten Kolorektalkarzinoms hat man verschiedene Chemotherapien zur Auswahl, und das Grundprinzip ist, dass man eine Chemotherapie, die nicht mehr wirkt, auf eine andere Chemotherapie mit einem anderen Wirkansatz umsetzt, um noch einmal ein Ansprechen des Tumors zu erreichen. Klassischerweise sind das Chemotherapien 5-FU Folinsäure mit entweder Irinotecan oder Oxaliplatin. Wenn das nicht mehr funktioniert, nimmt man wieder 5-FU Folinsäure – das behält man bei – und, je nachdem welches vorher nicht gegeben wurde, Oxaliplatin oder Irinotecan.

Genau diesem Verständnis und dieser viele Jahrzehnte lang geübten Praxis trägt unsere Studie VELOUR Rechnung, indem man sagt: Wir nehmen nur Patienten, die Oxaliplatin in der Erstlinie bekommen haben, und diese sollen mit FOLFIRI kombiniert Aflibercept bekommen oder Placebo. Das zum Patientenkollektiv, das in unserer Studie und im Zulassungstext abgebildet ist.

Der primäre Endpunkt Overall Survival war positiv. Das brauche ich, glaube ich, nicht weiter auszuführen. Die sekundären Endpunkte wie progressionsfreies Überleben und Remissionsrate waren ebenfalls positiv signifikant und klinisch relevant, was im Bereich Kolorektalkarzinom in der Second Line ein eher seltenes Phänomen darstellt. Deswegen glauben wir, dass diese Studie für die Patienten tatsächlich einen großen Mehrwert zeigt. Leider kommt in der Onkologie der Effekt immer nicht ganz ohne Nebeneffekte. Insgesamt sind die Nebenwirkungen in beiden Armen bei fast jedem Patienten aufgetreten: 99 und 98 Prozent Adverse Events sowohl im Placebo- als auch im Aflibercept-Arm; das ist leider so. FOLFIRI an sich ist eine Chemotherapie, die auch relativ nebenwirkungsreich ist. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen – das schreibt das IQWiG ja auch richtig – sind im Aflibercept-Arm häufiger aufgetreten. Dazu gehören aber auch nicht nur die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen, sondern speziell VEGF-assoziierte Nebenwirkungen wie Bluthochdruck und Proteinurie, die auch im Einzelfall zum Abbruch der Studie geführt haben. Wenn ein Bluthochdruck Grad 3 längerfristig nicht kontrollierbar war – sprich: er blieb bei Grad 3 –, heißt das in dem Fall, dass wenigstens eine Therapie für den Bluthochdruck geändert werden musste, und zwar dauerhaft.

Das Overall Survival ist – das wurde auch von vielen Seiten diskutiert – der Wert, mit dem man verschiedene Substanzen in der Onkologie vergleicht. Wenn man sich die Kurven anschaut, sieht man allerdings, dass sie sich sehr früh am Median, also bei 50 Prozent, trennen und 1,44 Monate auseinander sind. Dieser Unterschied vergrößert sich über den Kurvenverlauf immer weiter. Nach zwei Jahren leben im Placebo-Arm noch 18 Prozent der Patienten und im Aflibercept-Arm 28 Prozent der Patienten. Das ist ein sehr großer Unterschied. Am

Cut-off der Studie – das ist nach ungefähr 32 Monaten – ist der Unterschied 10 Prozent vs. 20 Prozent Patienten, die noch am Leben sind. Also 10 Prozent mehr der Patienten überleben zweieinhalb Jahre.

Die VELOUR-Studie ist nach der zu Oxaliplatin die größte mir bekannte Second-Line-Studie im Bereich Kolorektalkarzinom und bislang auch die einzige, die genau in dieser Kombination mit FOLFIRI einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat. Die Qualität und das geringe Verzerrungspotenzial der Studie werden vom IQWiG ausdrücklich gelobt und anerkannt. Warum allerdings auch in diesem Fall wieder lediglich ein Hinweis vorliegen soll, obwohl alle Effektparameter, Overall Survival, PFS und Remissionsrate, signifikant und klinisch relevant positiv sind und die Studie mit 1.226 randomisierten Patienten eine sehr relevante Größe besitzt, ist wohl den allgemeinen Methoden der Bewertung geschuldet, aber medizinisch für mich immer noch nicht nachvollziehbar. Darüber haben wir schon oft diskutiert. Ich wollte es nur der Vollständigkeit halber auch hier noch einmal gesagt haben.

Neben der aus unserer Sicht nicht gerechtfertigten Klassifizierung der Ergebnissicherheit, eben Hinweis vs. Beleg, scheint auch die Saldierungslogik – das hatten Sie auch schon angesprochen; ich möchte es nur noch einmal kurz ausführen – aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, da sie verschiedene Nebenwirkungsparameter, die sich teilweise überschneiden, mit in die Bewertung einbezieht, während aber die Effektivitätsparameter wie Overall Survival, PFS und Remissionsrate nur zum Teil anerkannt werden. Es wird gesagt: Wir nehmen nur das Overall Survival, denn das ist ja gezeigt, und den Rest brauchen wir dann nicht mehr. Das halte ich, ehrlich gesagt, für zu kurz gesprungen.

Genauso kritisch finde ich die Bemerkung, dass weder progressionsfreies Überleben noch Remission patientenrelevante Endpunkte sind. Das sehe ich anders. Das sehe ich auch aus Patientensicht anders, und das wird sicherlich gleich auch noch ein Thema hier der Diskussion sein. Denn was bedeutet denn eine Progression der Erkrankung für den Patienten? Das heißt im Fall des metastasierten Kolorektalkarzinoms, dass der Primärtumor zum Beispiel um mehr als 50 Prozent wächst oder dass zusätzlich Metastasen in Leber, Lunge oder zerebral auftreten, dass zusätzliche Lymphknotenpakete befallen sind usw. mit all den dazugehörigen Symptomen, ganz abgesehen davon, dass die Nachricht, dass der Tumor wächst, keine gute Nachricht für den Patienten ist.

Was heißt Remission? Remission heißt, dass der Tumor um mehr als 50 Prozent zurückgeht oder dass Metastasen verschwinden. Zugegeben, das passiert in wenigen Fällen, aber es gibt diese Fälle im Bereich des metastasierten Kolorektalkarzinoms: Plötzlich ist durch den Rückgang von Lebermetastasen eine kurative Operation möglich, und der Patient ist wieder in einem heilbaren Stadium. Von daher ist gerade die Remission beim Kolorektalkarzinom, glaube ich, ein ganz wichtiger Aspekt.

Die Nebenwirkungen, die wir uns damit einkaufen, sind vorhanden. Das habe ich schon gesagt. Praktisch jeder Patient hat Nebenwirkungen. Allerdings muss man dazusagen: Proteinurie und Hypertonie sind spezielle, für Angiogenese-Inhibitoren spezifische Nebenwirkungen, die managebar sind oder im Einzelfall zum Abbruch der Therapie geführt haben, aber nicht, weil es außer Kontrolle geriet, sondern weil man sagt: In dieser Situation gebe ich den Antikörper nicht mehr; ich gebe lieber nur die Chemotherapie weiter.

Insgesamt möchte ich damit schließen, dass wir in der Bewertung neben dem Thema, ob Progression ein patientenrelevanter Endpunkt ist oder nicht, das Verhältnis zwischen Nebenwirkungsbetrachtung und Effektivitätsbetrachtung für unausgewogen halten und damit

der Nutzen dieser Therapie aus unserer Sicht nicht richtig dargestellt wird. Als Schlusssatz – sozusagen noch einmal –: Wir halten es nicht für gerechtfertigt, dass der vom IQWiG festgestellte beträchtliche Zusatznutzen in dem vorgeschlagenen Maße saldiert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Sievert. – Gibt es Ergänzungen vonseiten der Stellungnehmer an dieser Stelle? – Keine Wortmeldungswünsche. Gibt es Fragen der Bänke oder des IQWiG? – Herr Kaiser, wie immer.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. – Vielleicht nur zu dem Thema PFS. Wir hätten die Diskussion darüber, was die Patienten bei einem Progress erfahren und was sie spüren, nicht, wenn Sie das erhoben hätten. Das ist ja das Problem in vielen onkologischen Studien. Sie erwähnen dann eben das PFS, Sie erheben aber hier nicht spezifisch die Symptome, Sie erheben hier in dieser Studie nicht spezifisch die Lebensqualität. Sie sagen auch, dass es einen anerkannten statistischen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gebe. Das Gesamtüberleben ist ja hier untersucht, deshalb gibt es keine Notwendigkeit einer Surrogatfunktion des PFS in dieser Studie. Sie können also eine Schätzung dessen, was tatsächlich mit dem Überleben passiert, beim Überleben direkt viel besser ablesen, als wenn Sie versuchen, das über das PFS abzulesen. Ganz ungeachtet dessen, ob dieser Zusammenhang tatsächlich statistisch ausreichend abgesichert ist oder nicht, ist also zu sagen: Das kann man außen vor lassen.

Mein primärer Punkt ist aber: Warum erheben Sie in dieser Studie, wo Sie doch sagen, das PFS sei relevant für die Patienten, weder Symptome noch Lebensqualität? Warum können Sie keine gesicherten Aussagen darüber treffen?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich wollte nicht die Diskussion aufmachen, ob progressionsfreies Überleben ein Surrogatparameter für Overall Survival ist. Darüber können wir, glaube ich, tagelang diskutieren. Da gab es schon ganze Kongresse, die sich um das Thema kümmerten. Mir geht es vielmehr darum, dass Nebenwirkungen wie vermehrt aufgetretenes Nasenbluten, auch wenn es nicht unbedingt zum Abbruch geführt hat, wie Proteinurie und Hypertonie, Ereignisse wie eine Grad-3-Hypertonie, wo ich ein Medikament ändern muss, in die Bewertung eingehen, ein früherer Progress oder eine Remission der Erkrankung aber nicht in die Bewertung eingehen. Da frage ich mich: Ist ein Bluthochdruck schlimmer für den Patienten als die Nachricht, zweieinhalb Monate früher einen Progress mitgeteilt zu bekommen? Egal, was das als Surrogat heißt: Die Surrogatdiskussion wollte ich hier nicht aufmachen.

Zum Thema Lebensqualität, weil Sie das ansprechen: Ja, das haben wir versäumt. Ich hoffe, dass ich das letzte Mal hier sitze und sage: Wir haben die Lebensqualität nicht erhoben. – Wir haben mit unserer Stellungnahme Daten eingereicht, die aus einer kontrollierten Phase-IIIb-Studie stammen, die allerdings noch nicht endgültig ausgewertet ist, weil sie noch läuft. Was wir da sehen – das ist jetzt nicht evidenzbasiert, sondern das ist die frühe Auswertung einer Studie – ist, dass unter Aflibercept-Therapie die Lebensqualität nicht sinkt. Mehr können wir dazu noch nicht sagen. Wir haben gelernt. Das wird nicht mehr vorkommen. Aber in diesem Fall kann ich es auch nicht mehr nachbessern.

Es ging mir nur darum, darzustellen, dass Bluthochdruck sowie das Ändern einer Tablette oder einer Therapieform eingehen, aber nicht der frühere Progress.

(Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch etwas ergänzen!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie wollten ergänzen, Frau Rosenfeld. Dann Nachfragen von Herrn Kaiser und Frau Müller.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich gebe Ihnen bei der Frage der Lebensqualität tatsächlich recht. Es ist natürlich ein Manko, so etwas nicht zu erheben, aber ich denke, da haben die Firmen auch gelernt. Wie gesagt: Wir führen momentan eine entsprechende Studie durch; Herr Sievert hat das schon beschrieben.

Zu den Symptomen: Es ist einfach so, dass beim metastasierten kolorektalen Karzinom die Symptome sehr, sehr vielfältig sind, abhängig auch vom Metastasierungsweg. Bei einem Patienten drücken die Metastasen vielleicht auf den Darm, und der Darm wird dadurch verschlossen; ein anderer Patient bekommt Metastasen in der Lunge. Das sind also sehr, sehr unterschiedliche Symptome. Die kann man auch erheben, aber es ist nicht unbedingt wahrscheinlich, dass man dann tatsächlich Signifikanzen auf Symptomebene erheben kann, weil einfach diese Symptome so verschieden sein können, je nachdem, wo eben der Hauptweg oder wo die Hauptlokalisation der Metastasierung ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. – Herr Kaiser, Frau Müller und Herr Schmoll.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte auf Ihre Aussage „aber Hypertonie ist doch eingegangen“ eingehen. Hypertonie ist nicht einfach eingegangen, sondern was eingegangen ist, sind ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse, also solche, die nach Definition innerhalb Ihrer Studie von Signifikanz für die Patienten sind. Das heißt, das haben Sie durch die Definition in Ihrer Studie abgesichert. Und wenn Sie jetzt zum Beispiel auf gastrointestinale Symptome gehen, dann sehen Sie eben bei CTCAE-Grad 3 oder höher einen deutlichen Unterschied zu Ungunsten von Aflibercept. Vielleicht können Sie das sogar heranziehen, um darzustellen, was an gastrointestinalen Symptomen unter Aflibercept dann geschieht. Sie sehen ja in der Tabelle 11, die wir in der Bewertung aufgeführt haben, dass 38 vs. 23 Prozent solcher schweren unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind. Es geht hier nicht darum, dass wir festgestellt haben, ob es einen Blutdruck gibt, der bei 141 zu 91 liegt, sondern es handelt sich um schwere oder schwerwiegende Ereignisse. Und das ist, denke ich, ein wesentlicher Unterschied. Wie wollen Sie das PFS und die schweren unerwünschten Ereignisse und die Symptome, die möglicherweise entstehen und als unerwünschte Ereignisse registriert werden – 38 vs. 23 Prozent im Gastrointestinaltrakt –, denn jetzt miteinander abgrenzen? Also nur noch einmal der Hinweis: Wir haben hier nicht jede Hypertonie gewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser.

(Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis) meldet sich zu Wort)

– Wir machen jetzt strikt der Reihe nach. Merken Sie es sich bitte. – Frau Müller und Herr Professor Schmoll, dann Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Müller: Ich möchte erst einmal eine positive Rückmeldung geben. Es ist für uns als Kassenärztliche Bundesvereinigung sehr positiv, dass Sie Overall Survival als primären Endpunkt gewählt haben und darauf auch gepowert haben, sodass wir hier wirklich für Gesamtüberleben, was ja bisher bei onkologischen Studien nicht immer die Regel ist, einen signifikanten Vorteil unter Aflibercept sehen. Leider wurde die Lebensqualität, was mehrfach

diskutiert wurde, nicht erhoben, sodass wir eigentlich nicht sagen können – – Also, die entscheidende Frage ist ja, ob dieser mediane Überlebensvorteil von 1,4 Monaten in der palliativen Situation nicht unter Umständen mit Einbußen bezüglich der Lebensqualität erkauft ist. Das ist das Entscheidende, was man im Endeffekt wissen müsste.

Da habe ich die Frage an Sie: Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme auf eine sogenannte vermutete, würde ich mal sagen, Nebenwirkungstoleranz von Patienten speziell in der palliativen Therapiesituation verwiesen. Ist das richtig? – Also, so habe ich das verstanden. Die Frage ist: Ich würde mir eher vorstellen, dass Nebenwirkungstoleranz da ist, wenn Aussicht auf Heilung da ist, und nicht in einer palliativen Therapiesituation. Könnten Sie dazu vielleicht noch einmal Stellung beziehen?

Dann zur Frage der Lebensqualität: Wie Sie ja eben kurz angedeutet haben, ist da bereits eine Studie begonnen worden; Sie hatten darauf auch in Modul 4 hingewiesen. Soweit ich das verstanden habe, handelt es sich hier im Prinzip um eine einarmige Studie, die sozusagen Sicherheitsfragen thematisiert. Könnten Sie vielleicht noch etwas dazu sagen, wie Sie sich das vorstellen? Wir hätten ja gerne einen Vergleich der Lebensqualität unter Aflibercept und der zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie möchten Sie Erkenntnisse zu dieser Fragestellung ableiten?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Lebensqualitätsdaten haben wir nicht erhoben; das haben wir schon gesagt. Die Studie, die läuft, ist eine einarmige Studie, die strikt nach den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie Patienten ein- und ausschließt. Das heißt, das Patientenkollektiv im Aflibercept-Arm der VELOUR-Studie ist mit dem, was wir da jetzt machen, komplett vergleichbar. Die Studie hat zurzeit 200 Patienten weltweit und wird insgesamt ungefähr 1.000 Patienten umfassen.

Die Lebensqualität wird mit dem EORTC-Lebensqualitätsbogen ganz standardisiert gemessen, und die Ergebnisse, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben, sind im Vergleich zu Baseline; das heißt, vor Beginn der Therapie wurde die Lebensqualität erhoben, und die hat sich unter der Therapie mit Aflibercept nicht verändert. Man muss allerdings dazusagen: Es ist eine erste Interimsanalyse, das heißt, erst 10 Prozent der Patienten haben sieben Zyklen, das Gros der Patienten ist bei drei bis fünf Zyklen. Also, ich sage es gleich dazu: Es ist eine frühe Auswertung, aber sie zeigt zumindest, dass die Lebensqualität bei den Patienten unter der Aflibercept-Therapie nicht sinkt.

Der Vergleich zum zweckmäßigen Vergleichstherapiearm in der VELOUR-Studie wird natürlich wahnsinnig schwierig, weil wir die gleiche Studie nicht mehr werden machen können. Bei den Daten, die wir zu FOLFIRI haben – es gibt eine Reihe Lebensqualitätsdaten zu FOLFIRI oder zu irinotecanhaltigen Regimen aus der Vergangenheit; die sind 15, 20 Jahre her –, ist das Problem, dass nur 20 Prozent der Bögen zurückkamen; das heißt, es handelt sich um keine saubere Auswertung, was mit den Patienten passiert ist, wenn man nur 20 Prozent der Lebensqualitätsbögen zurückbekommen hat. Deswegen wird es wahnsinnig schwer zu vergleichen sein, was FOLFIRI alleine für eine Lebensqualität hat. FOLFIRI alleine, da gibt es die Daten im Moment nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es noch Nachfragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Habe ich richtig verstanden, dass Sie sozusagen eine historische Kontrolle gegen den zVT-Arm planen? Eine zweite Frage: Wann erwarten Sie Daten?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Es kann nur eine historische Kontrolle sein, wobei es keine wirkliche Kontrolle ist, weil die Datenlage, die historisch da ist, einfach sehr dünn ist. Man kann vergleichen, wie der Verlauf von Baseline bei FOLFIRI-Therapie gewesen ist, aber damals kamen nur 20 Prozent der Bögen zurück. Bei uns kamen 100 Prozent der Bögen zurück. Das heißt, wir haben eine andere Qualität der Aussage. Primärer Endpunkt ist Vergleich zur Baseline, bevor die Therapie begonnen wurde. Das ist der saubere Vergleich. Den anderen kann man dann natürlich anstellen. Die Daten werden jetzt im Herbst zum ESMO erstmalig präsentiert. Das ist die zweite Interimsanalyse. Ich schätze, da werden die Daten von ungefähr 250 Patienten ausgewertet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Rosenfeld beantwortet den ersten Teil der Frage von Herrn Kaiser. Dann kommt Herr Kaiser mit einer Zwischenfrage, dann kommt Herr Professor Schmoll, und dann kommt Herr Professor Paar. – Bitte schön, Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch den ersten Teil der Frage von Frau Müller beantworten. Es gibt eine AIO-Erhebung, die sich mit der Frage beschäftigt, wie Patienten einen Progress empfinden. Man hat da gesehen, dass es weniger wichtig war für Patienten. Also die klassischen Nebenwirkungen wie Übelkeit will man da nicht in Abrede stellen, aber die kann man inzwischen eben auch sehr viel besser behandeln als noch vor wenigen Jahren. Inzwischen sind einfach auch psychische Aspekte wichtig. Die Patienten fragen: Wie geht es denn mit mir weiter? Was für Prognosen, was für eine Lebensaussicht habe ich noch? Diese Studie haben wir auch im Dossier mit eingereicht. Sie ist, glaube ich, inzwischen auch publiziert. Das war damals noch data on file, ist jetzt aber auf einem Kongress publiziert worden.

Zu den Ausführungen von Herrn Kaiser zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3 und Grad 4. Wir haben uns das im Rahmen des Zulassungsprozesses auch noch ein bisschen genauer angesehen und haben dann genau diese Punkte zusammen mit der EMA noch genauer aufgedröselt. Man hat zum Beispiel gesehen, dass die Zahl der Grad-3- und Grad-4-Diarrhöen bei Aflibercept deutlich höher lag als im Placebo-Arm, nämlich bei 19,3 Prozent. Sie sind aber auch nur in 3 Prozent der Zyklen insgesamt aufgetreten. Die Mehrheit der Patienten, also über 76 Prozent, hatten nur ein einmaliges Auftreten einer schweren Diarrhöe während der ganzen Behandlungszeit, und insgesamt nur zwei Patienten hatten tatsächlich eine Grad-4-Diarrhöe.

Genauso sieht es auch mit Hypertonus bei den Patienten aus. 65 Prozent der Patienten hatten ohnehin schon einen vorbestehenden Hypertonus. Das heißt, es ist nicht unwahrscheinlich, dass diese Patienten im Laufe der Zyklen auch irgendwann tatsächlich wieder ein hypertensives Ereignis haben. Ein Hypertoniker ist ja nicht plötzlich hypertonusfrei, nur weil er zusätzlich eine Tumorerkrankung bekommt. Also, es ist nicht unwahrscheinlich, dass ein Patient, der einen vorbestehenden Hypertonus hat, dann tatsächlich auch wieder ein hypertensives Ereignis hat. Natürlich ist es so, dass die Wahrscheinlichkeit im Aflibercept-Arm etwas höher war. Aber auch da war es so, dass die Patienten nicht durchgehend hohen Hypertonus hatten, sondern durchschnittlich in nur vier Zyklen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Die Frage von Herrn Kaiser hat sich erledigt. – Herr Schmoll und Herr Paar. – Bitte schön, Herr Professor Schmoll.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Meine Bemerkung geht in dieselbe Richtung. Das Problem bei den Studien im palliativen Bereich – palliativ heißt, dass die Hauptzielrichtung nicht Kuration ist – ist, dass die Fortschritte gering sind; PFS, ganz selten Überleben aufgrund eines bestimmten Grundes – das können wir später besprechen –, fehlendes Cross-over. Lebensqualität ist in allen diesen Studien oft gemessen worden, hat aber in der Regel versagt. Das liegt unter anderem an den Fragebögen, die vieles nicht erfassen können. Sie erfassen zum Beispiel nicht Symptome, schwere Symptome. Sie erfassen auch nicht nach Karnofsky-Index, sondern sie erfassen indirekte Parameter. Deswegen sind sie nicht erfolgreich, um Benefit oder Negativergebnisse in Lebensqualität zu erfassen. Da, wo es gemacht worden ist mit einer ganzen Reihe von Instrumenten, war das mal möglich, zum Beispiel bei dieser einen Substanz Didernib (akustisch), auch ein VEGF-Hemmer. Die Studie sollte mit etwa 1.000 Patienten gemacht werden, ist aber nicht zugelassen worden oder gar nicht angestrebt worden, weil da die Nebenwirkungen in der Tat stärker waren und die Patienten eher abgebrochen hatten, dazu noch wegen Nebenwirkungen, obwohl die Wirkung genau die gleiche war wie beim Vergleichsmedikament.

Also, es kommt vor, dass man die Lebensqualität erfolgreich misst, aber in der Regel ist das nicht der Fall. Deswegen ist das kein Versagen bzw. es ist ein Versagen, aber das ist nicht bewertbar, weil es nicht geholfen hätte. Das Problem ist: Symptome sollten nicht auftreten. In der Onkologie sollte man nicht so lange bis zur Progression behandeln, dass Symptome auftreten. Das ist falsch. Denn dann ist es sehr schwer, dem Patienten noch eine weitere Therapielinie zu geben, und damit hat er dann ein verkürztes Überleben. Also, Symptome sollten nicht auftreten. Wenn sie auftreten, ist es eher schlechtes Therapieverhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Paar, bitte.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Ich habe eine eher medizinische Frage an Herrn Kaiser, die sich auf die generelle Problematik von Saldierung und besonders auch auf die Problematik in diesem Fall bezieht.

Ich habe es so verstanden, Herr Kaiser, dass Sie gesagt haben, dass Sie die in der regulatorischen Definition höhere Grade von Nebenwirkungen nehmen und das, wenn ich es eben richtig verstanden habe, auch in einen Bezug zu Symptomen gesetzt haben. Jetzt nehmen wir einmal ein Beispiel, das mir als Nephrologen bei dieser Bewertung in den Sinn gekommen ist: Eine Proteinurie tut ja nun überhaupt nicht weh. Ich habe in meiner ganzen Zeit keinen Patienten gesehen, der sich bei mir als Nephrologen mit Schmerzen gemeldet hat und bei dem ich am Schluss eine Proteinurie gefunden habe. Wie gehen Sie jetzt damit um? Das ist eine per se, per Definition oder per medizinischer Erfahrung symptomfreie Situation, die natürlich monitoriert werden muss; denn irgendwann gibt es Nierenprobleme, die dann vielleicht nicht wehtun, aber ein richtiges Problem verursachen. Wie machen Sie das praktisch, wenn Sie saldieren? Gleiche Frage: Ein Blutdruck, selbst wenn er bei 180 ist, wird vielen Patienten nicht wehtun. Deswegen verstehe ich immer noch nicht, wie Sie da methodisch saldieren.

Herr Dr. Kaiser: Herr Paar, ich kann mich nicht mehr genau erinnern, ob Sie damals auch an diesem Treffen teilgenommen hatten, wo wir konstatieren mussten, dass genau die Frage, was eigentlich wie relevant für die Patienten ist, sowohl im Nebenwirkungsbereich als auch im Bereich von Symptomen, in den Studien sehr vernachlässigt wird. Das heißt, die Saldierung kann natürlich derzeit nur auf Basis der Informationen passieren, die wir aus den

Studien haben. Mir wäre es lieber, wenn in den Studien viel konkreter erhoben werden würde, was eigentlich ein spezifisches Ereignis, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wird, für die Patienten ganz konkret bedeutet.

Derzeit werden in den Studien aufgrund des regulatorischen Umfeldes bestimmte spezifische Definitionen verwendet. Das kann ich auch verstehen. Aber in der Nutzenbewertung werden wir uns wie auch der G-BA eben auf diese Dinge stützen müssen und das so gut wie eben möglich saldieren müssen. Ich glaube, dass man mit dem zusätzlichen Kriterium schweres Ereignis, medizinisch signifikant, lebensbedrohlich – es stecken ja verschiedene Kriterien in diesen CTCAE ≥ 3 und SUE –, eine größere Sicherheit bekommt, dass das tatsächlich relevante Ereignisse sind. Sie werden keine abschließende Sicherheit bekommen, dass jedes dieser Ereignisse eine derartige Relevanz hat. Aber das ist das Bestmögliche, was Sie haben. Ich würde mir wünschen, dass in Studien zukünftig nicht nur Lebensqualität erhoben wird, sondern dass auch dieser Punkt, wie relevant eigentlich welche Nebenwirkungen für die Patienten sind, beachtet wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Paar, dann Herr Ludwig und Herr Schmall.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Aber würde das dann wirklich in der Operationalisierung heißen, dass ich, wenn ich im Urinstick eine Proteinurie gefunden und sie im Labor quantifiziert habe, den Patienten fragen müsste, ob das jetzt wehgetan hat? Also ich habe es von der Operationalisierung her wirklich einfach noch nicht verstanden.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie jetzt ausschließlich zum Beispiel auf Symptome gehen würden, müssten Sie eben klären, ob das Symptome verursacht. Wenn Sie nicht ausschließlich auf Symptome gehen wollen, sondern auf andere Dinge, zum Beispiel dass Sie etwas deswegen als schwerwiegend bezeichnen, weil mit hoher Wahrscheinlichkeit schwerwiegende Folgekomplikationen daraus entstehen, würden Sie das als so etwas bezeichnen. Die Trennung dieser Dinge würde es aber viel besser erlauben, später eine bessere Saldierung vorzunehmen – darum geht es jetzt primär –, und das haben Sie derzeit nicht gemacht.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Unsere kurze Diskussion zeigt – und deswegen habe ich sie ja auch gebracht –, dass wir uns zum Beispiel jetzt allein über das Thema Proteinurie wahrscheinlich den ganzen Tag unterhalten könnten, und wir hätten am Schluss unterschiedliche Operationalisierungen. Ich finde, es ist per se eine medizinisch symptomlose Nebenwirkung, die selbstverständlich nicht fortbestehen darf, weil sie à la longue die Nieren schädigt; aber das ist wirklich nicht so einfach, wie es hier manchmal klingt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube nicht, dass Herr Kaiser es einfach dargestellt hat. Er hat doch sehr sauber differenziert zwischen Symptomen, die zum einen – ich sage mal – aktuell Probleme bereiten, und solchen Dingen, die eben eher Laborparameter sind, die aber eine reale Gefahr eines Kollapses der Nieren oder was auch immer irgendwann mit sich bringen. Er sagt, das sei eben je nach Situation zu bewerten und es wäre besser, wenn man da klare Strukturen und klare Daten hätte. Aber wir haben sie nicht. Punkt.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Letzter Kommentar von mir, Herr Hecken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich freue mich über jeden Ihrer Kommentare, und wir können den Tag heute auch mit diesem Beispiel verbringen. Ich habe ohnehin nichts anderes vor.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Nein, das will auch ich nicht. – Natürlich wird gerade in Bezug auf die Proteinurie begleitend das Kreatinin gemessen, und das sieht Herr Kaiser ja auch. Im CRF wird auch nach sonstigen Schmerzen, nach Nebenwirkungen gefragt. Es ist ja nicht so, dass das alles nicht auch ohne speziellen Lebensqualitätsbogen stattfindet. Das wollte ich nur sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Herr Ludwig, bitte schön. Sie haben sich auch sehr umfangreich zur Lebensqualität geäußert.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich wollte einige Punkte ansprechen, die jetzt zum Teil schon angeklungen sind, bei denen wir nicht in allem übereinstimmen. Zunächst will ich eindeutig noch einmal betonen, dass wir es absolut als positiv ansehen, dass für die Zweitlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung steht, ein Angiogenese-Hemmer, der eine Überlebensverlängerung als auch eine PSF-Verlängerung gezeigt hat, wenn auch diese Verlängerung derzeit durchaus als eher gering einzustufen ist. Das ist in jedem Fall ein Fortschritt, und Herr Sievert hat das ja hier in seinen einleitenden Worten zu Recht betont: Wir werden uns auch in Zukunft mit kleinen Fortschritten begnügen müssen.

Warum wir trotzdem derzeit über den Kenntnisstand zu diesem Wirkstoff nicht so wahnsinnig glücklich sind, haben wir relativ ausführlich dargestellt. Damit stehen wir nicht alleine da; das möchte ich ganz deutlich sagen. Es ist ein eher ungewöhnlicher Vorgang, dass bei der EMA das wissenschaftliche Komitee am Ende sieben oder acht Leute mit divergierenden Positionen in dem EPAR veröffentlicht. Dort kommen eindeutig die Punkte heraus, die auch wir kritisch sehen, auch vor dem Hintergrund – das ist ja jetzt schon ausführlich diskutiert worden – der fehlenden Daten zur Lebensqualität, wobei ich noch einmal sage: Es geht nicht um Lebensqualität. Ich habe das hier schon wiederholt bei den Anhörungen zu den onkologischen Wirkstoffen gesagt: Es geht – Herr Schmoll hat auch darauf hingewiesen – um die Patient-reported Outcomes. Lebensqualität wird auch in den neuen Papieren der EMA nicht als ein wesentlicher Nutzenparameter gesehen, weil er multidimensional ist und nicht die entscheidenden Dinge abfragt. Vielmehr geht es definitiv um die Symptome, und da verstehe ich, Herr Paar, ehrlich gesagt, Ihre Kommentare nicht so ganz. Eine asymptomatische Proteinurie wird ein Kliniker nicht so wahnsinnig zur Kenntnis nehmen, sehr wohl aber gastrointestinale Blutungen, Diarrhöen bis hin zu möglicherweise auch zu anderen gastrointestinalen Komplikationen oder schweren Neutropenien.

Ich stimme mit Herrn Kaiser überein, dass wir – und das haben wir derzeit nicht – unbedingt Instrumente haben müssen, mit denen wir indikationsspezifischen Symptome oder Patient-reported Outcomes genau abfragen. Es gibt erste Bögen, aber leider noch nicht für alle Indikationen in der palliativen Situation in der Onkologie. Diese Bögen müssen dann natürlich systematisch im Rahmen von Zulassungsstudien eingesetzt werden. Das fordert auch die EMA zu Recht, wie ich denke. Ich glaube, dass bei einem Überlebensvorteil von 1,4 Monaten in einer Erkrankungssituation, die ein medianes Überleben von 10 bis 13 Monaten hat, natürlich diese Symptome abgefragt werden müssen. Von Sanofi wurde ja auch eingeräumt, dass sie in dem Bereich Fehler gemacht haben.

Ich möchte gerne noch zwei andere Punkte erwähnen, die wir auch angesprochen haben. Die beschränkte Repräsentativität einer derartigen Zulassungsstudie ist natürlich ein Thema, das schon oft in der Onkologie angeklungen ist; auch hier denke ich an medianes Alter, Per-

formance-Status usw. Das trifft natürlich auf den Alltag nur bedingt zu. Das heißt, wir werden nach der Zulassung sicherlich weitere Daten brauchen.

Was ich nicht verstehe, ist, dass man bei einer Studie, für die man 2008 zu rekrutieren angefangen hat, das Thema Biomarker vollkommen ausgeblendet hat. Es gibt einen zweiten Wirkstoff, der ja in einer randomisierten kontrollierten Studie in der Zweitlinientherapie untersucht wurde: Bevacizumab – interessanterweise dieselbe Überlebensverlängerung um 1,4 Monate, obwohl andere Vortherapien erfolgten. Dort wurde zumindest versucht, einen weiteren zumindest relevanten Biomarker wie KRAS-Mutationsstatus zu untersuchen, und es wurden Daten erhoben. Ich denke, das gehört sich heute einfach so bei diesen Wirkstoffen mit eher mäßigem Nutzenvorteil, dass man derartige Dinge im Rahmen von Zulassungsstudien untersucht. 2008 wäre das auch ohne Weiteres möglich gewesen. Ich halte es auch nicht für befriedigend, dass man so etwas dann für das Jahr 2016 von der EMA nachfordert, also erst über dreieinhalb Jahre nach Zulassung diese Biomarkerdaten haben möchte. Das ist ja die Hälfte des Produktions- bzw. Lebenszyklus dieses Wirkstoffes.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Lebensqualitäts-PRO-Daten nicht erhoben wurden, und natürlich vor dem Hintergrund der doch deutlich höheren Toxizität, die wir jetzt leider nicht in irgendwelche Symptome einfließen lassen können, weil es nicht untersucht wurde, hat die AkdÄ auch nur einen geringen Zusatznutzen gesehen und plädiert eindeutig dafür, wie bei den meisten anderen Wirkstoffen, dass das befristet ist. Angesichts der Position der EMA mit, wie gesagt, einer Vielzahl von Experten des CHMP, die derzeit die Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eher als ungünstig sehen, ist es, denke ich, auch berechtigt, dass man eine derartige Stellungnahme befristet und dann nach einem gewissen Zeitraum, wenn weitere Daten vorgelegt werden, noch mal eine Nutzenbewertung vornimmt. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob diese Phase-IV-Studien, die jetzt schon initiiert wurden, alle wesentlichen Fragen beantworten. Dazu müsste man das genaue Design dieser Phase-IV-Studie kennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Professor Schmoll, dann Herr Dintsios, Herr Sievert und Frau Rosenfeld. – Bitte schön, Herr Schmoll.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Kurz ergänzend zu dem, was Herr Professor Ludwig gesagt hat. Die Patienten wissen, dass sie sterben müssen. Die meisten wissen das sehr wohl und sie kämpfen um jeden Monat, den sie länger leben können, und nehmen dafür – das gilt für fast alle Patienten, auch wenn sie Symptome haben, auch, wenn es ihnen schlecht geht – auch mehr Nebenwirkungen in Kauf. Also, das ist die Bewertung aus klinischer Sicht, aus Sicht des Patienten vor allem. Und sie sagen in der Regel – es gibt ganz wenige Ausnahmen –: Alles würde ich nehmen, auch, wenn es ganz schlimm wäre, nur damit ich länger leben kann.

Das andere ist, dass bei der Studie die Nebenwirkungen – und das gilt für alle diese Studien, wo wir höhere Nebenwirkungen haben – in der Regel nur bei einem Zyklus auftreten. Dann muss ja die Dosis laut Plan und laut klinischem Standard reduziert werden, sodass diese Nebenwirkung nicht mehr auftritt, zumindest nicht mehr in relevanter, den Patienten belastender Form. Die TOX-Bewertung aber nimmt ja die höchste Toxizität während der ganzen Therapie auf und nicht die Dauertoxizität. Für die Nichtfachleute ergibt das ein falsches Bild. Wenn da 4 Prozent, 8 Prozent mehr Diarrhöen sind – Grad 3, Grad 4 –, war das in der Regel nur einmal gewesen, und dann wird die Dosis reduziert, sodass das nicht mehr auftritt. Wenn sie nicht reduziert wird, ist es wiederum falsches Verhalten. Also: Die Relevanz dieser höhe-

ren Toxizität ist in diesem Fall in der Tat klinisch gering und im Vergleich zu dem Benefit für die Patienten vernachlässigbar. Das nur als Richtigstellung aus Sicht der Praxis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Grell, war das direkt zu dem, was Herr Schmoll gesagt hat? Dann würde ich Sie jetzt vor den anderen Wortmeldungen nehmen. – Also, Nachfrage zu den Ausführungen von Herrn Professor Schmoll.

Frau Dr. Grell: Vielen Dank, Herr Hecken. – Professor Schmoll, wir haben da aus meiner Sicht eine Erkenntnislücke. Es wird ja gerne gesagt, die Nebenwirkungen sind alle manageable. Dann frage ich mich, warum es etwa 10 Prozent mehr Abbrüche unter Aflibercept gibt. Das passt nicht zu manageable. Ich denke, wir müssen zu einer Datenauswertung kommen, die uns tatsächlich aufzeigt: Was ist kurzfristig, was ist langfristig, was führt zu einer Schädigung über einen langen Zeitraum hinweg? Ich glaube also, dass wir zur Einschätzung der Nebenwirkungen in Zukunft andere Daten brauchen.

Ich bin aber etwas über Ihre Aussage erstaunt, dass so generell alle Patienten bereit sind, alles in Kauf zu nehmen. Das entspricht nicht meiner klinischen Erfahrung. Vor dem Hintergrund der Studie von Weeks, der zufolge die meisten Patienten gar nicht wissen, was die Chemotherapie bewirkt, muss man sich ja auch immer fragen: Wie realistisch sind eigentlich die Einschätzungen von Patienten?

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Ich habe Hunderte von Studien geleitet, durchgeführt, viele, viele Patienten selbst gesehen, Studien mit 1.000, mit 2.000 Patienten. Sie können mir also glauben, dass ich weiß, wovon ich rede. Es ist in der Tat so – es hat sich auch sehr geändert in den letzten 20 Jahren –: Seit fünf bis acht Jahren ist der Patient auch in Deutschland mittlerweile sehr informiert, und er weiß, was er bekommen sollte, damit er eine längere Chance hat, auf dieser Erde zu verweilen. Es gibt immer Patienten, die sehr abwägen: Ja, bringt mir das was, mehr Nebenwirkungen oder nicht? Aber das sind die extremen Ausnahmen, dass das passiert – wenn der Patient in der Betreuung von Fachärzten ist, wenn er da hingekommen ist. Es gibt keine Untersuchungen dazu, das stimmt. Das ist schade. Das sollte man mal messen. Man sollte unabhängig und über alle Studien hinweg diese Fragestellung prüfen. Aber es ist wirklich so, dass das Leben und das Überleben im Vordergrund stehen.

Die Nebenwirkungen im Fall der Substanz Aflibercept sind jedoch absolut vernachlässigbar im Vergleich zum Gewinn. Wenn es um schwere Nebenwirkungen geht, die wirklich das Leben schlechter machen, dauerhaft für die Zeit des verlängerten Überlebens – das ist gar keine Frage, da stimmen wir alle zu –: Das würden wir nie machen in der Routine, es sei denn, es gibt gar keine andere Wahl und man muss das versuchen; aber das ist selten der Fall.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dintsios, Herr Sievert, Frau Rosenfeld. – Bitte schön, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe sehr vorsichtig den Ausführungen von Thomas Kaiser in seinem Austausch mit Herrn Professor Paar gelauscht und möchte dazu auch Stellung nehmen. Vorher möchte ich Sanofi ein Lob wegen der Lebensqualitätsstudie aussprechen, die hier durchgeführt wird, zunächst aber auf eines hinweisen, was hier ein bisschen auch außer Acht gelassen wird.

Im palliativen Kontext bei sehr fortgeschrittenen Behandlungen, was Strategien anbelangt, gibt es oft auch ethische Implikationen. So etwas wird sehr oft unterschlagen, auch hier in diesem Gremium. Das heißt, manchmal kann man überhaupt keine Lebensqualität erheben, weil die Ethikkommission sagt: Nein, bei diesen Patienten eben nicht, weil niemand, der sich sozusagen kurz vor dem Siechtod befindet, noch mit Lebensqualitätsinstrumenten belastet werden soll.

Zum Konstrukt Lebensqualität an sich: Ich habe explizit den Begriff „Konstrukt“ verwendet. Lebensqualität ist konstruktivistisch. Das ist kein Symptom, das berichtet wird. Das sind schöne, psychometrische Instrumente, die sich Leute ausdenken, womit versucht wird, entsprechende Gütekriterien zu erfüllen usw. usf. Sowie ich tiefer in die Materie reingehe, werde ich auch die entsprechenden Fallstricke bei der Lebensqualität erkennen. Nichtsdestotrotz möchte ich den Mehrwert nicht absprechen.

Dann ganz kurz, weil die CTCAE-Kriterien, die Toxizitätskriterien, auch hier genannt wurden: Herr Paar hat sich da auf einen Laborparameter bezogen. Ich habe jetzt hier die Version 4.03. Da gibt es Laborparameter bei der Klasse 4, zum Beispiel erhöhte Gamma-GT-Werte > 20.0 ULN oder auch Werte bei den weißen Blutkörperchen. Das heißt, selbst bei dieser Klassifizierung werden durchaus Laborparameter eingesetzt. Das zeigt wiederum, dass man relativieren soll, was die Patientenrelevanz anbelangt und auch den ganzen Nimbus um die Patient-reported Outcomes. Das ist immer ein zweischneidiges Messer. Ich mache einmal ein plakatives Beispiel, auch didaktisch: Seinen eigenen Tod kann ein Patient nicht berichten. Das heißt, die Mortalität ist nicht patientenberichtet. Trotzdem ist es sehr wichtig.

Und abschließend: Ich habe Herrn Kaiser so verstanden, dass er und das IQWiG, natürlich auch viele unter uns, gerne sehen würden, dass die Patienten einbezogen werden, nicht nur über Patient-reported Outcomes, sondern auch, was quasi – ich nenne es jetzt einmal so – die Saldierung anbelangt, also die Gegenüberstellung von Nutzen und Risiko bzw. Schadensaspekten. Ich folge auch gerne diesem Argument. Nur muss ich dann sagen: Bei der Zusatznutzenklassifizierung des IQWiG, die vom G-BA so eigentlich nicht angenommen wird – niedergelegt mittlerweile mit Entwurf des Methodenpapiers 4.1, aber auch im Anhang A zu Ticagrelor –, ist es so, dass die entsprechenden Endpunkte, die einfließen – das sind sowohl Endpunkte auf der positiven als auch auf der negativen Effektseite –, eben nicht unter Einbeziehung der Patienten erfolgen, sondern das sind reine normative Setzungen. Das heißt mit anderen Worten: Wenn ich dem Glauben schenken soll, was Herr Kaiser schildert, dann ist das ein Gebiet, in dem sich das IQWiG selbst profilieren kann, indem es zumindest diesbezüglich mehr die Patienten einbezieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, grundsätzlich sollte man Herrn Kaiser Glauben schenken. Die Frage ist, ob man seine fachliche Bewertung teilt. Das ist etwas Unterschiedliches. – Herr Ludwig dazu, und dann geht es mit Herrn Sievert und Frau Rosenfeld weiter.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Also, Herrn Dintsios, zunächst möchte ich Ihnen aus klinischer Sicht klar widersprechen. Ein Patient, der kurz vor dem Siechtum steht, wird nicht mit einem derartig intensiven Chemotherapieprotokoll plus M-Angiogenese-Hemmstoff behandelt, sondern er wird, wenn überhaupt, mit einer Monotherapie behandelt. Deswegen ist dieser Vergleich nicht sehr glücklich gewählt.

Ich wiederhole noch einmal: Wir brauchen bessere Instrumente. Das haben wir aber wiederholt hier schon festgestellt. Wir brauchen Instrumente, wo wir PROs, Patient-reported Out-

comes, in sinnvoller Weise mit den substanzspezifischen Nebenwirkungen von Substanzen kombinieren. Und das hängt wiederum von der Indikation ab. Das haben wir derzeit nicht. Das muss entwickelt werden. Ich glaube kaum, dass die EMA in ihrer neuen Guidance für onkologische Präparate schreiben würde: Wir fordern als Nutzenbeleg PROs, wenn man sie in dieser palliativen Situation nicht bestimmen könnte.

Ich würde Ihnen auch vehement widersprechen – Herr Schmoll wird sich dazu vielleicht auch noch äußern –, dass man in klinischen Studien bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die teilweise in einer sehr guten Lebensqualität sind zu diesem Zeitpunkt der Second-Line-Therapie – nur dann werden sie auch so behandelt, wie sie in der Studie behandelt wurden –, derartige Parameter nicht erheben kann. Ich meine jetzt nicht Lebensqualität, sondern PROs plus substanzspezifische unerwünschte Wirkungen, die eine Problematik darstellen, nicht die Proteinurie, möglicherweise auch nicht der kontrollierbare Hochdruck, sondern wirklich Nebenwirkungen, die relevant sind. Ich darf in dem Zusammenhang daran erinnern, dass auch zu Bevacizumab zum Zeitpunkt der Zulassung sehr viel weniger bei kolorektalen Karzinomen bekannt war und dass im weiteren Verlauf eine Vielzahl doch durchaus ernster unerwünschter Wirkungen aufgetreten sind, die natürlich auch die Patienten hinsichtlich der Tolerabilität dieser Therapie einschränken.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Herr Sievert, Frau Rosenfeld und dann noch mal Frau Grell.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich habe jetzt ein bisschen gesammelt. Zunächst möchte ich auf Ihr Statement, Herr Ludwig, von vor zehn Minuten kurz eingehen. Auch ich habe auf der letzten Seite des EPAR die Namen der sieben CHMP-Members gelesen, die sich entsprechend entschieden haben. Das ist jetzt, glaube ich, Usus, dass sie hinten reinschreiben, wer nicht einverstanden war. Letztendlich hat sich das Gremium aber mit einer großen Mehrheit dafür entschieden, der Substanz ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu attestieren. Das wollte ich nur noch mal kurz klarstellen.

Zum Thema ältere Patienten: Ja, das liegt in der Natur der Sache, dass diese Studien immer bei Patientenkollektiven laufen, die etwas jünger sind, als wir sie in real life sehen. Deswegen hat man sich ja auch das Thema „Alterstoxizität und Alterswirksamkeit“ sehr genau angeguckt. Das kann man im EPAR alles lesen. Es stimmt, bei den Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sind die Nebenwirkungen häufiger aufgetreten; aber wir haben hier die Situation, dass wir mit einer FOLFIRI-Therapie vergleichen. Und auch in der FOLFIRI-Therapie sind die Nebenwirkungen bei den über 65-Jährigen häufiger aufgetreten. Das heißt, natürlich muss man sich je nachdem, wie das biologische Alter ist – und das ist eigentlich wichtiger als dieses arithmetische –, also in welchem Zustand der Patient ist, überlegen, ob da eine Kombinationschemotherapie gegeben werden kann oder nicht. Und dann ist Aflibercept nicht mehr die Frage, weil FOLFIRI an sich eine sehr toxische Therapie ist.

Zum Thema Biomarker: Sie können uns glauben, wir hätten diese Substanz wahnsinnig gerne mit einem Biomarker auf den Markt gebracht; und vor einem Jahr sah es auch so aus. Deswegen kann ich Ihre Einschätzung nicht teilen, dass wir danach nicht gesucht haben. Wir haben sehr intensiv danach gesucht. Es gibt bei uns seit fünf Jahren intensive Bemühungen, einen Biomarker dafür zu finden. Es ist uns nicht gelungen. Es ist auch bei Avastin® nach acht Jahren auf dem Markt, glaube ich, bislang nicht gelungen. Wir haben immer noch große Anstrengungen, was das angeht, laufen. Was im EPAR steht, ist nur die eine Wahrheit. Bis

2016 sollen Ergebnisse vorliegen. Auch in Deutschland werden die Proben weiterhin gesammelt, an denen die Untersuchungen gemacht werden. Und da werden wir zu Jahresende, also zum Jahreswechsel, die ersten Ideen haben, ob dabei etwas herauskommen kann oder nicht. Der Aufwand, der hier im Moment betrieben wird – und zwar schon seit einigen Jahren –, mit Biomarker zu arbeiten, ist sehr groß, und – da gebe ich Ihnen recht – ich hätte auch lieber einen. Ich möchte aber auch noch einmal eine Zahl in den Raum stellen: Nur 10 Prozent in der Studie hatten einen direkten Progress unter Therapie, 90 Prozent haben angesprochen.

Zum Thema Toxizitäten haben wir erste Hinweise aus der ASQoP-Studie, die wir mit eingereicht haben, wo wir die Lebensqualität mit abrufen, die original das gleiche Patientenkollektiv wie die VELOUR-Studie hat. Was man da sieht, ist, dass all das, was wir aus der VELOUR-Studie gelernt haben – im EPAR kann man all das ja auch schön im Detail noch genauer nachlesen –, Eingang in die Fachinformation gefunden hat. Und in der Fachinformation ist für meine Begriffe sehr übersichtlich dargestellt, was zu tun ist, wenn. Die hohen Abbruchraten sind auch darauf zurückzuführen, dass man ganz klare Parameter hat, wann diese Therapie besser nicht mehr gegeben wird, weil, wie man weiß, es zu einem Problem werden könnte und es besser ist, damit aufzuhören, damit es nicht zu einem unlösbaren Problem wird. Eine Grad-3-Hypertonie ist kein unlösbares Problem; vielmehr wird die Therapie mit Aflibercept abgebrochen, um Schlimmeres zu verhindern. Deswegen sind die Abbruchraten so hoch.

Zu den Abbruchraten – da antworte ich noch einmal indirekt auf Herrn Kaiser – haben Sie ja im IQWiG-Gutachten an zwei Stellen verschiedene Dinge geschrieben. Die Saldierung haben Sie einmal aufgrund der schwerwiegenden Ereignisse gemacht und einmal aufgrund der Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Die Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, sind natürlich automatisch auch ein Parameter für die Überlebenskurve, weil ich eine aktive Therapie abbreche. Damit sind diese Ereignisse in der Überlebenskurve enthalten. Für mich war, als ich Ihren Bericht gelesen habe, nicht klar, aufgrund welcher Parameter nun saldiert wurde. Vorne waren es die schwerwiegenden und hinten waren es die, die zum Abbruch führten. Das waren, glaube ich, meine Punkte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser direkt dazu.

Herr Dr. Kaiser: Das sind natürlich immer oder meistens überlappende Ereignisse. Insofern geht es immer um eine Gesamtbetrachtung des Komplexes der unerwünschten Ereignisse, also nicht alleine SUE und auch nicht alleine CTCAE und auch nicht alleine Abbrüche, sondern Gesamtkomplex unerwünschter Ereignisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Sievert, bitte.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Das kann ich verstehen. Ich verstehe auch, dass es die Aufgabe ist, nach dem maximalen Schaden für den Patienten zu suchen. Wir alle wollen nicht, dass hier etwas passiert, das nicht in Ordnung ist. Ich würde mir nur wünschen, dass auf der anderen Seite, beim Progress und bei der Remission, die gleiche Kreativität bei der Suche nach dem möglichen Benefit einer Substanz an den Tag gelegt wird wie bei den Nebenwirkungen. Das ist der einzige Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Der eine Wertung enthalten hat, die wir zur Kenntnis genommen haben. Nach Kreativität suchen wir alle. Ich sage, dass hier die gleichen Kreativitätsmaßstäbe auf beiden Seiten angelegt werden. Aber Sie sehen das vielleicht anders. – Wir gehen jetzt der Liste nach weiter vor. Frau Rosenfeld, Frau Grell, Herr Professor Schmoll und Herr Professor Paar. Dann würde ich gerne einen Cut machen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Meine Anmerkungen decken sich eigentlich weitgehend mit denen von Herrn Sievert. Ich wollte nur noch einmal anmerken – dies ist jetzt auch mehrmals im Raum angeklungen –, dass bestimmte Patientengruppen in einer klinischen Studie, die noch dazu randomisiert und wirklich sehr klar definiert ist, vielleicht nicht ausreichend repräsentiert sind. Sanofi hat im Zulassungsprozess selbst vorgeschlagen, eine Observational Cohort Study nach Zulassung durchzuführen, die sich eben genau mit diesen Patientengruppen befasst. Diese wird momentan auch aufgesetzt. Sie soll über 1.000 Patienten einschließen und Wirksamkeit und Sicherheit, auch Langzeitsicherheit der mit Aflibercept behandelten Patienten beurteilen. Man schaut dabei ganz besonders auf die älteren Patienten, auf Patienten mit beeinträchtigter Leber- und Nierenfunktion und auf Patienten, die mit Bevacizumab vorbehandelt sind. Also, man bemüht sich schon, auch diese Fragen, die noch offen sind, zu beantworten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Rosenfeld, eine Frage: Wann wird diese Studie, die Sie gerade angesprochen haben, fertig sein?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Die wird momentan designt. Dazu kann ich jetzt nichts Näheres sagen.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Der „First Patient In“ wird Ende des Jahres sein, und geplant sind zwei Jahre Rekrutierung, weil weltweit. Wie das bei Studien so ist: Geplant ist geplant.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehmen wir zur Kenntnis. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zu Hirnmetastasen. Es war per Protokoll ausgeschlossen, Patienten mit Hirnmetastasen aufzunehmen. Bei Bevacizumab haben wir ja in Deutschland immer noch einen gewissen Warnhinweis zu Hirnmetastasen. Gibt es Erkenntnisse zu Patienten mit Hirnmetastasen, oder würden Sie empfehlen, Patienten mit Hirnmetastasen nicht zu behandeln?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Patienten mit Hirnmetastasen würde ich nicht behandeln. Sie sind auch laut Fachinformation ausgeschlossen, wenn ich mich nicht irre.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Frage beantwortet. – Dann hat sich Professor Schmoll gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmoll (DGHO): Wenngleich in der klinischen Praxis VEGF-Hemmer natürlich auch bei Hirnmetastasen gegeben werden. Die Wirkung bei Gliomen ist auch hervorragend.

Biomarker ist natürlich, was wir alle wollen. Wir haben gerade im *British Journal of Cancer* ein Paper publiziert, ein anderes ist in Publikation befindlich. Darin geht es um eine Studie mit über 1.000 Patienten, die mit VEGF-Hemmern behandelt wurden. Es wird alles gescre-

ent, was möglich ist. Es gibt keine Biomarker für die VEGF-Inhibitoren, und es wird für Afibercept wahrscheinlich auch nicht anders sein. Insofern kann man das fordern, aber das führt nicht weiter, weil wir die nicht haben. Vielleicht in ein paar Jahren aufgrund der Tumoranalysen, aber ich fürchte, da werden wir nicht viel aufklären.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Ludwig, ich habe den Eindruck, dass Sie da etwas zielgerichtet den Kopf schütteln.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nein, überhaupt nicht. Ich weiß ehrlich gesagt nicht ganz, worauf Herr Sievert sich bezogen hat. Ich habe nicht gesagt, dass Biomarker bei Angiogenese-Inhibitoren leicht zu finden sind, im Gegenteil. Wir alle wissen, welche Untersuchungen der Hersteller von Bevacizumab unternommen hat. Herr Schmoll hat das eben noch einmal bestätigt. Das ist extrem schwierig.

Mein Kritikpunkt war eher, dass man die vorhandenen Biomarker, die man kennt, durchaus analysieren kann. Denn wir wissen: Wenn wir überhaupt irgendwann einmal von individualisierter Medizin in der Onkologie sprechen wollen, dann müssen wir zumindest die derzeit akzeptierten Biomarker wie KRAS-Mutationsstatus untersuchen. Das ist in der anderen Phase-III-Studie mit einem Angiogenese-Hemmstoff in einer ähnlichen Situation in Zweitlinientherapie passiert. Dort hat man Unterschiede gesehen. Ob die für den Patienten wirklich relevant sind, wage ich nicht zu beurteilen. Aber ich denke, man muss, wenn wir dieses Wort „zielgerichtete Therapie“ weiter benutzen wollen, auch derartige Dinge untersuchen und in einer Publikation zu dieser VELOUR-Studie mitteilen. Das war mein Kritikpunkt. In gar keinem Fall war mein Kritikpunkt, dass es der Hersteller versäumt hat, einen Biomarker zu finden. Wie schwierig das wissenschaftlich ist, weiß jeder, der sich mit diesem Feld beschäftigt, und es gibt halt Krankheiten und Wirkstoffe, wo wir wahrscheinlich keine Biomarker finden werden. Das akzeptiere ich vollkommen.

Ein zweiter Punkt, weil sich auch das direkt auf meine Kommentare bezog: Auch die Tatsache, dass die Zulassungsstudien nicht repräsentativ sind hinsichtlich Komorbiditäten, Alter etc., haben wir hier x-mal besprochen. Das ist kein Vorwurf, es ist einfach nur eine Feststellung, dass die Daten, die wir zum Zeitpunkt der Zulassung haben, nur begrenzte externe Validität haben, und dass wir danach weitere Untersuchungen brauchen. Ob uns dann Kohortenstudien diese Fragen beantworten werden, das wage ich ein bisschen zu bezweifeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war aber ein Spezifikum aller Studien, Herr Ludwig – ich unterstreiche das –, die wir hier in dem Feld bewertet haben. Insofern haben wir das immer festgestellt und gleichwohl dann auf der Basis der verfügbaren Daten auch die entsprechenden Entscheidungen getroffen. – Herr Professor Paar und dann Frau Rosenfeld. Bitte.

Herr Prof. Dr. Paar (BPI): Ich wollte noch einmal darauf zurückkommen, was Herr Ludwig eben gesagt hat. Er hatte vielleicht nicht verstanden, was ich sagen wollte; das ist aber, glaube ich, aus der Diskussion klar geworden. Ich wollte einfach nur sagen, dass die Laborwerte in aller Regel nach regulatorischen Kriterien in Schweregrade eingeteilt werden und sie sich unter Umständen nicht ganz einfach übertragen lassen. Das wollte ich sagen; ich glaube, das haben wir jetzt auch gut ausdiskutiert

Ein Zweites. Herr Kaiser hat gerade offensiver geantwortet und gesagt, dass es sich teilweise um überlappende Toxizitäten handelt und dass man sie in der Zusammenschau werten müsse. Das kann ich verstehen. Aber eines, glaube ich, ist auch klar: Es gibt keine akzep-

tierten Regeln, wie man das bewertet. Das wird am Ende immer subjektiv sein, und ich habe vollen Respekt vor der subjektiven Einschätzung des IQWiG, Dinge so und so zu saldieren. Ich sehe bisher aber keine – vielleicht habe ich es übersehen – detaillierte Methodik, das zu tun. Das wollte ich noch einmal zu Protokoll geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob es subjektiv oder differenziert ist, liegt im Auge des jeweiligen Betrachters. Ich glaube, Herr Ludwig hat in einem seiner ersten Beiträge einen doch sehr wichtigen Vorschlag gemacht, der natürlich nur in die Zukunft gerichtet sein kann, und Strukturierung reingebracht, indem er gesagt hat: Wenn es solche Studien oder Erhebungen gibt, die nach Lebensqualität – ich verwende dieses Unwort, obgleich es hier eben mehrfach infrage gestellt wurde – fragen, dann muss eben auch sauber abgeschieden werden zwischen denjenigen Dingen, die zwar als Laborparameter für den ein oder anderen möglicherweise ganz interessant sind, der sich daran abarbeiten will, die für den normalen, nicht krebserkrankten Patienten möglicherweise auch Anlass für tiefergehende medizinische Interventionen sind, und dem, was hier für den Patienten relevant ist, weil es konkret seine Compliance, seinen Schmerz, sein Allgemeinbefinden und was auch immer beeinträchtigt. Insofern wäre es hilfreich – das war ja auch der Kern seiner Aussage –, wenn vom jeweiligen pU – Sie können das nicht mehr machen – bestimmte Dinge abgefragt würden, dann abgeschichtet und eben gesagt würde: So, dieser Nierenwert, der ist hübsch, es ist auch schön, dass wir ihn zur Kenntnis nehmen. Aber trotz der Verlängerung des Überlebens um 1,3 Monate im Median wird das letztlich wohl nicht dazu führen, dass ein früherer Tod eintritt oder sonstige Dinge passieren. Das war doch der Punkt. In eine solche Struktur kann man solche Lebensqualitätsdatenerhebungen bringen. Wenn es so differenziert vorgestellt würde, würde das IQWiG hier sicherlich auch die entsprechend differenzierte Bewertung vornehmen.

Frau Rosenfeld noch als letzte Wortmeldung. Dann würde ich gerne die Abschlussrunde machen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch etwas zu den Ausführungen von Herrn Professor Ludwig sagen. Gerade die EMA hat die externe Validität der VELOUR-Studie als hoch eingeschätzt. Also da wird es anders gesehen.

Der zweite Punkt ist, dass wir präklinische Daten zum KRAS-Status haben, und da hat man gesehen, dass es keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Aflibercept gibt. Also nicht wie bei Cetuximab und Panitumumab, sondern analog zu Avastin[®] hat der KRAS-Status keinen Einfluss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. Ich schaue noch einmal in die Runde. Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. – Dann würde ich Ihnen als pharmazeutischer Unternehmer einfach die Möglichkeit geben, sofern Sie dies wünschen, zwei, drei zusammenfassende Sätze aus Ihrer Sicht zu sagen. Ich glaube, wir haben hier jetzt sehr breit und sehr intensiv die Schwierigkeiten der Generierung von belastbaren Daten bezogen auf Lebensqualität diskutiert. Wir haben auf der einen Seite das Nützlichkeitspotenzial diskutiert, auf der anderen Seite die Frage der Nebenwirkungen auch vor dem Hintergrund, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eben nicht nebenwirkungsfrei ist. Vielmehr bewegen wir uns hier ja in einem Feld, in dem es generell eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen geben kann. Wir werden das auch im Lichte der heutigen Diskussion zu werten haben. – Herr Sievert, möchten Sie noch etwas sagen? Sie müssen nicht noch einmal alles wiederholen, aber Sie dürfen, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich würde zum Abschluss noch einen Satz sagen. Aber vorher gibt es noch zwei Punkte, die uns wichtig wären zu behandeln. Aufgrund der Tagesordnung haben wir gedacht, dass diese noch angesprochen werden. Es wurde jetzt aber flexibel gehandhabt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, das kann man so machen. Dann machen Sie bitte Ihre Ausführungen zu den zwei Punkten. Was haben wir denn noch?

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch über die statistische Bewertung der unerwünschten Ereignisse sprechen. Das IQWiG hat die folgenden Endpunkte als patientenrelevant anerkannt: die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen, die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die Rate unerwünschter Ereignisse Grad 3 und 4 nach CTC-Kriterien und die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zu diesen Themen möchte ich jeweils gern ein paar Sätze verlieren.

Erstens zur Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen. Wir haben gesehen, dass 99,2 Prozent der Patienten, die mit Aflibercept behandelt worden sind, und knapp 98 Prozent der Patienten, die mit FOLFIRI behandelt worden sind, im Laufe der Behandlung mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten haben. Für diesen Endpunkt zeigt sich für Aflibercept weder ein größerer noch ein geringerer Schaden gegenüber Placebo, und obwohl dieser Endpunkt vorher anerkannt worden ist, ging er dann doch nicht in die Gesamtbewertung ein. Das hat uns ein bisschen überrascht, weil man das Gefühl bekommt, dass nur die Endpunkte tatsächlich in die Gesamtbewertung einfließen, bei denen Aflibercept schlechter abschneidet.

Zweitens zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Wir stimmen nicht zu, dass dieser Endpunkt getrennt nach Alter bewertet werden sollte, weil in der VELOUR-Studie nicht anhand von Alter stratifiziert worden ist. Das heißt, per se sind dadurch schon Verzerrungen möglich, und die Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der VELOUR-Studie war demgemäß, dass auch Interventionen, die durchgeführt worden sind, um ein schwerwiegendes Ereignis zu verhindern, in diese Kategorie eingeflossen ist. Da ist man vielleicht bei Patienten, die man insgesamt ein bisschen vulnerabler sieht, also vielleicht auch älteren Patienten, schneller dabei, gegenzusteuern, was auch sehr sinnvoll ist. Deswegen schlagen wir vor, diesen Endpunkt tatsächlich als Ganzes zu betrachten.

Ein weiterer Punkt ist dann, dass das IQWiG an zwei Stellen methodische Vorgehensweisen gewählt hat, die so noch nie in früheren Nutzenbewertungen angewendet worden sind. Das erste Novum betrifft den Endpunkt unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4. Hier hat das IQWiG erstmalig einen Sachverhalt sozusagen von zwei Seiten betrachtet, nämlich auf der einen Seite das relative Risiko der Patientenpopulation, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, und auf der anderen Seite die relative Chance, frei von einem Schadensereignis zu bleiben. Das heißt, es handelt sich eigentlich um den gleichen Sachverhalt, der von zwei gegenläufigen Seiten statistisch betrachtet wird und sich dann auch im Ergebnis unterscheidet. So kommt das IQWiG dann beim Risiko, ein Ereignis zu erleiden, auf einen beträchtlichen Schaden und bei der Chance, schadensfrei zu bleiben, auf einen erheblichen Schaden. Also, wohlgemerkt: Das ist ein und derselbe Sachverhalt. Damit wird sozusagen auch ein schlechteres Schadenspotenzial in die Gesamtbewertung eingeführt. Das kann man machen, ist aber bisher noch nie in dem Maße bei Bewertungen so praktiziert worden.

Auch im Methodenpapier, das momentan noch in der Diskussion ist, wird dieses Vorgehen diskutiert; aber es heißt dort auch, man solle sich vorher entscheiden oder abwägen, was man eben betrachtet: das Ereignis oder das Gegenereignis. Überraschenderweise wird dann dieses Vorgehen nicht bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen angewendet. Da wiederum wäre es zum Vorteil von Aflibercept. Da guckt sich das IQWiG aber nur den erheblichen Schaden aufgrund des Risikos, ein Ereignis zu erleiden, an. Also, es ist ein bisschen kompliziert, aber es ist eigentlich ein und derselbe Sachverhalt, der bei dem einen Endpunkt vom IQWiG, wo es zum Schaden von Aflibercept ist, von zwei Seiten betrachtet wird, und dort, wo es von Vorteil wäre, nicht von zwei Seiten betrachtet wird. Das sehen wir eben als Ungleichbehandlung.

Es gibt noch ein zweites methodisches Novum, und zwar betrifft das die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die wurden in den vorhergehenden Nutzenbewertungen bisher immer als nicht schwerwiegendes Symptom eingeordnet. Bei Aflibercept ist es jetzt als schwerwiegendes Symptom kategorisiert worden. Das führt zu schärferen Grenzen der Konfidenzintervalle und damit auch zu einem erheblichen Schaden. Wenn man das so machen würde wie bisher bei allen anderen Nutzenbewertungen, dann wäre es ein beträchtlicher Schaden. Und auch da sehen wir eine Ungleichbehandlung von Aflibercept gegenüber früheren Nutzenbewertungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Sie hatten das ja auch im schriftlichen Stellungnahmeverfahren schon vorgetragen. Ich wollte also nichts unterschlagen, als ich gesagt habe, wir könnten zum Ende kommen. Aber danke, dass Sie das noch einmal angesprochen haben. – Ich hatte jetzt Frau Müller und dann Herrn Kaiser zu dem, was Sie gesagt haben.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine ganz kurze Anmerkung, weil Sie ja die Gesamtrate der UEs angesprochen haben, die sich eben im Verum- und im Placebo-Arm nicht unterscheidet. Ich sage es einmal so: Bei diesen Patienten hat man – und das haben wir ja auch hier – eine Rate von UEs – darum handelt es sich ja; nicht um UEs an sich –, die nahe 100 Prozent geht. Dass man da keine Unterschiede mehr sieht, ist eigentlich zu erwarten. Insofern ist in *diesem* Patientenkollektiv in dieser doch palliativen Therapiesituation das dann sozusagen inhaltlich begründet und unter Umständen nicht zu bewerten. Ich denke, dem kann man folgen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Die Begründung war eben nicht in der Bewertung zu lesen.

Frau Dr. Müller: Aber es wäre eine – –

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Es wäre eine mögliche Begründung.

Frau Dr. Müller: Also, ich wüsste nicht, wie man das bewerten sollte, wenn praktisch alle Patienten UEs haben. Daraus kann man keinen Schluss mehr ziehen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Das ist aber auch wichtig, weil auf der anderen Seite eben nicht nur Placebo steht, sondern eben auch schon eine aktive Chemotherapie.

Frau Dr. Müller: Ja, daran liegt es ja auch. Wenn die Patienten Placebo erhalten würden, wäre es vermutlich nicht so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich mache es auch ganz schnell. Also, bei den UEs ist das kein Novum. Das sehen Sie bei anderen Bewertungen der Gesamtrate auch. Das ist jetzt nicht hier erstmals gewesen. Das entsteht natürlich auch aus der Diskussion, die wir bei dieser Vielzahl an Bewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung haben. Man muss natürlich auch weiterdenken und sich weiterentwickeln. Es wird immer wieder Situationen geben, wo die Gesamtrate der UEs einfach keine interpretierbaren Ergebnisse liefert. Frau Müller hat die Gründe genannt: Sie haben da einen Ceiling-Effekt drin. Das können Sie gar nicht mehr beurteilen.

Zu dem Punkt Altersanalyse. Gut, da muss ich sagen, dann sind ungefähr – ich weiß es nicht genau – 20 Prozent Ihres Studienberichtes nicht brauchbar, weil es sich natürlich um verschiedene Analysen handelt, die Sie in Ihrer Studie vorgelegt haben, die Sie geplant haben und nach denen Sie nicht stratifiziert haben. Ich gehe davon aus, dass Sie die nicht einfach nur gemacht haben, um Papier zu füllen, sondern dass Sie da irgendwie gucken wollten, ob es da bestimmte Ergebnisse gibt. Wir haben ja nicht selbst eine Altersanalyse gemacht, sondern das wiedergegeben, was Sie in der Studie gemacht haben, und dass das bei bestimmten Analysen mit mehr oder gegebenenfalls hohen Problemen verbunden ist, ist völlig klar. Das heißt aber nicht, dass es wertlos ist. Und noch einmal der Hinweis: Das ist eine Analyse, die von Ihnen kommt und nicht von uns.

Zu dem Punkt mit den verschiedenen Ereignissen und Gegenereignissen. Da haben Sie Recht. Das würden Sie in einer zukünftigen Bewertung für diesen Endpunkt so nicht mehr sehen. Diese Bewertung geschah genau in der Phase, in der wir das aktualisierte Methodenpapier veröffentlicht haben. Sie finden jetzt in der Aktualisierung den Hinweis darauf, dass man es endpunktspezifisch machen muss. Das würden Sie so in der Bewertung also nicht mehr sehen. Es hat aus unserer Sicht allerdings keinen Einfluss auf die Bewertung, weil es ja nicht nur an der Stelle einen Wechsel für das Ausmaß gibt, sondern insgesamt bei anderen Endpunkten auch ein erheblicher Schaden nach unserer Kategorisierung gesehen wird. Überhaupt ist das ja etwas, was vom G-BA dann auch auf eine andere Art und Weise abgewogen wird.

Zum letzten Punkt: Therapieabbrüche, SUE, UE. Das ist ebenfalls kein methodisches Novum, vielleicht für Sie als Firma, aber nicht von der Bewertung her. Wenn Sie sich andere Bewertungen anschauen, zum Beispiel zu Fidaxomicin, dann stellen Sie fest, dass wir ebenfalls bereits die Therapieabbrüche bezüglich ihrer Schwere anhand dessen beurteilt haben, welche Art von unerwünschten Ereignissen tatsächlich zum Abbruch geführt haben. Wenn der überwiegende Teil eben schwere Ereignisse waren, dann sehen wir das tatsächlich auch als schwere Ereignisse an. Wenn dies nicht der überwiegende Teil war, dann sehen wir es nicht als schwere Ereignisse an. Hier waren es überwiegend schwere. Bei Fidaxomicin waren es nicht überwiegend schwere. Da wurde es dann in die andere Kategorie eingeordnet. Auch das ist einfach ein Entwicklungs- und ein Lernprozess, was, glaube ich, völlig normal in der Nutzenbewertung ist.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch einmal direkt darauf antworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Also, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse habe ich nicht als Novum angeführt. Da kann ich auch gut mit Ihnen mitgehen.

Zum Alter muss man sagen: Wir haben diese Analysen gemacht. In der Studie wurde zwar als präspezifizierte Subgruppenanalyse auch das Alter mitberücksichtigt – das ist generell etwas, was von der EMA immer gefordert wird, bei älteren Patienten eben besonders auf die Sicherheit zu gucken –, die Studie war aber nicht nach Alter stratifiziert. Stratifiziert war sie nach ECOG-Performance-Status und nach Bevacizumab-Vorbehandlung. Wir haben uns das dann tatsächlich auch noch einmal genau angesehen. Es ist wirklich so, dass eine Imbalance bei der Verteilung der Alterspatienten besteht. Von daher ist es nicht verzerrungsfrei.

Dann zum Thema mit den Ereignissen und Gegenereignissen. Das finde ich sehr positiv. Wir haben da auch viel mit Statistikern gesprochen; die sehen das eben auch alle sehr kritisch. Das finde ich sehr positiv, dass dieses Manko dann auch tatsächlich im neuen Methodenpapier nicht mehr vorliegt.

Zu den Therapieabbrüchen. Wir haben uns tatsächlich angesehen, welcher Art die Therapieabbrüche waren. Sie schreiben das auch an einer Stelle in der Bewertung, dass wir das als schwerwiegend eingestuft haben, weil eben ein Großteil der Patienten aufgrund von Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen abgebrochen haben. Das waren circa 76 Prozent. Wir haben uns dann die Mühe gemacht und uns das bei anderen Produkten angesehen, wo es als nicht schwerwiegend eingestuft worden ist. Die hatten teilweise Therapieabbrüche wegen Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen von mehr als 80 Prozent. Also, das finde ich dann nicht so konsistent; aber vielleicht haben wir da auch nicht alle angeguckt, sondern nur die, wo es als nicht schwerwiegend eingestuft worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, direkt dazu. Dann ist Schluss.

Herr Dr. Kaiser: Ich bezweifle gar nicht, dass Sie in früheren Bewertungen, zum Beispiel in der mit der Nummer A11-2011, so etwas gesehen haben. Ich habe es ja als eine Weiterentwicklung bezeichnet. In den neueren Bewertungen sehen Sie das konsistent.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi-Aventis): Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ganz kurz zu den Verfahren der Betrachtung von Ereignissen und Gegenereignissen und auch zum Entwurf des neuen Methodenpapiers des IQWiG, der ja zur Diskussion steht.

Was mich ein bisschen treibt – ich spreche jetzt nicht als Verbandsvertreter, sondern wirklich hier im Rahmen der Methoden –: Es gibt eine gewisse Hypothesenlogik. Ich kann nicht fakultativ sagen, wir setzen vorher eine der beiden Betrachtungen fest – Chancen-/Effektschätzer und das Präzisionsintervall dahinter, also das Konfidenzintervall in Wahrheit – und, wie die Medikation aussieht, und dann schreiten wir fort. In der Hypothesenlogik muss es ja eine Fragestellung geben. Das wundert mich beim IQWiG ein bisschen, muss ich sagen. Denn was verfolge ich? Bei den negativen Effekten die Vermeidung. Also ist gemäß der Hypothesenlogik die Richtung vorgegeben. Und das wundert mich echt, muss ich sagen. Ansonsten ist es ein bisschen rein fakultativ und rein spekulativ. Was machen wir in einer Situation, wo

der Effektschätzer bei der einen Betrachtung signifikant wird und bei der anderen nicht signifikant wird? Das kann es aufgrund des Gesetzes der Zahlen durchaus geben. Was mache ich denn dann? Ich kann ja dann die Gegenereignisse auch ausrechnen, sie präsentieren und sagen: Nein, aber hier ist es anders. – Ich würde gerne Herrn Thomas Kaiser bitten, das als Fragestellung zurück an die Methodiker im IQWiG zu geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. Das wird mitgenommen.

Herr Dr. Kaiser: Wir haben eine Anhörung zum Methodenpapier, und da kann man all das vorbringen. Das muss man ja nicht bei Aflibercept diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir haben eben von Herrn Kaiser gehört – das ist das, was ich hier für mich jedenfalls mitnehme –, dass auch unter Zugrundelegung der Methodik, die jetzt im neuen Methodenpapier Platz greifen sollte bzw. könnte, das IQWiG in der Gesamtbewertung zu keinem anderen Ergebnis gekommen wäre. Die Frage wäre für mich spannend, wenn wir auf Basis des neuen Methodenpapiers, das jetzt diskutiert wird, möglicherweise zu anderen Ergebnissen kämen. Da das nicht der Fall ist, muss man, glaube ich, die fachlichen Fragen hinsichtlich der Methodik tatsächlich bei der Diskussion über das Methodenpapier klären.

Herr Sievert, Ihr letztes Wort, das Sie uns eben angekündigt hatten.

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Ich glaube, mein Chef hat noch einen Punkt. Der geht aber wirklich schnell.

Herr Hecken (Vorsitzender): Na, es kann auch lange gehen. Wir haben die Zeit im Tagesablauf entsprechend eingeplant; das ist kein Problem. – Bitte.

Herr Dr. Aguirre (Sanofi-Aventis): Ganz zum Schluss, weil es ja auch immer als Letztes in der Tagesordnung steht, noch zum Thema Kosten. Wir halten sie im IQWiG-Bericht für überausgewiesen. Einen systematischen Punkt möchte ich noch kurz erwähnen, der jedes Mal auftritt. Kein Patient wird ein ganzes Jahr behandelt. Das gibt es in diesem Setting nicht. Es bringt also nichts, Jahrestherapiekosten zu berechnen. Aber ich höre dann auch wieder damit auf, weil das jedes Mal das Thema ist.

Was uns jetzt viel wichtiger ist: Wir haben vorgeschlagen, Patienten von 1,70 Meter und 70 kg Gewicht zugrunde zu legen, und haben auf dieser Basis die Berechnungen gemacht. Das IQWiG ist einen etwas anderen Weg gegangen. Es hat erst einmal nach Männern und Frauen unterschieden – das kann man machen – und hat dann den Mikrozensus herangezogen. Den Mikrozensus hier in Berlin heranzuziehen ist schon mal eine schlechte Idee; den mag man ja hier nicht so. Das IQWiG hat sich also angeschaut, welches Körpergewicht und welche Körpergröße Menschen über 70 Jahre haben, und das als Berechnungsgrundlage genommen. Das halten wir für keine gute Idee, weil wir von Patienten reden, die eine Darmkrankung haben mit all den Konsequenzen, die das mit sich bringt, und die schon eine Chemotherapie, mindestens eine, bekommen haben. Patienten, die in einem solchen Setting sind, sind nicht mehr wie die Normalbevölkerung, was Körpergewicht und Körpergröße angeht. Insofern halten wir das dann für überausgewiesen, was dann dort errechnet wird. Das ist ein Aspekt, der uns an der Stelle sehr wichtig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für den Hinweis. Damit werden wir uns mit Sicherheit noch beschäftigen. Wir führen hier regelhaft diese Mikrozensusdiskussion; je nach Krankheitsbild ist das unterschiedlich. Bei Darmkrebspatienten wird man wahrscheinlich tendenziell von Untergewicht ausgehen können, während man dann, wenn man bei Diabetes die Mikrozensusgewichtung zugrunde legt, bei dem einen oder anderen Diabetiker vielleicht ein bisschen nach unten danebenschießt. Insofern gibt es da immer Diskussionen. Das wird dann ein Punkt sein, auf den wir unser Augenmerk eben auch noch zu richten haben. Das ist ganz klar. Ich sage es nur deshalb, weil wir gerade beim letzten oder vorletzten Mal auch eine längliche Diskussion über das durchschnittliche Gewicht eines Patienten in einer bestimmten Konstruktion und Konstellation hatten. Am Ende kamen wir dann dazu, zu sagen: Mikrozensus ist das einzige, was belastbar ist; alles andere wäre möglicherweise frei aus der Luft gegriffen. Aber das soll jetzt kein Präjudiz sein. Ich sage es nur an der Stelle. – Okay. Weitere Bemerkungen?

Herr Dr. Sievert (Sanofi-Aventis): Dann komme ich jetzt zu meinem Schlusswort. Ich finde es total spannend. Wir haben ganz lange über das Thema diskutiert, wie Nebenwirkungen bewertet werden. Anhand der Frage, wie sie berechnet werden, haben wir eine statistische Diskussion geführt. Das Thema progressionsfreies Überleben, das ich in die Diskussion geworfen hatte, wurde fast gar nicht diskutiert. Von daher gehe ich davon aus, dass alle hier es richtig finden, dass man es mit einbeziehen sollte. Damit wäre meine Hoffnung verbunden, dass sich das hinterher im Beschluss des G-BA wiederfindet. Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sievert. – Frau Müller möchte das Schlusswort.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur ganz kurz kommentieren. Das heißt nicht, dass wir der Meinung sind, dass man das mit einbeziehen sollte. Vielmehr haben wir schon relativ häufig in Anhörungen darüber diskutiert. Es würde jetzt vielleicht zu weit führen, aber man könnte dazu schon noch etwas sagen. Wenn Sie darauf bestehen, würden wir das auch noch einmal ausführen. Ich weise nur darauf hin, damit hier kein falscher Eindruck entsteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er hat es ja sehr zurückhaltend formuliert und seiner Hoffnung Ausdruck verliehen, und Hoffnung hat man eigentlich immer, in vielen Fällen auch zu Recht, zum Beispiel wenn es eben vernünftige Neuentwicklungen gibt. Wir haben jetzt gerade auch bei der Diskussion gesehen, dass jeder hier gesagt hat, dass wir auf der einen Seite einen Mehrwert haben. Insofern, Frau Müller, Hoffnung darf man haben.

Dann kann ich feststellen, dass wir diese Anhörung abschließen können, nachdem keine Wortmeldungen mehr vorliegen. Ich stelle fest – nur für das Protokoll –, dass Herr Professor Seufferlein und Herr Professor Ebert von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten nicht erschienen sind, obgleich sie ihr Kommen zugesagt hatten, dass wir aber selbstverständlich die schriftlich eingereichten Stellungnahmen in das Diskussionsverfahren einbeziehen. Das sage ich, damit niemand meint, da sei aus welchen Gründen auch immer irgendetwas von den Bewertungen ausgeschlossen.

Ich bedanke mich für eine jetzt doch Eindreiviertelstunde dauernde spannende Diskussion. Wir werden jetzt die Argumente zu wägen haben. Wir wünschen Ihnen einen guten Heimweg. Wir dürfen hier noch ein bisschen weiterarbeiten. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr

2. Ergänzende Stellungnahmen



Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Dr. Vosgerau</i> 10. Juli 2013			
Kopie:			
Eingang: 11. Juli 2013			
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH · Potsdamer Straße 8 · D-10785 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
D-10623 Berlin

Prof. Dr. med. W. D. Paar
Director Medical & Scientific Affairs
MCO-GSA
Tel.: 030 2575 2815
Fax: 030 2575 2189
dieter.paar@sanofi.com

Berlin, den 10.07.2013

Betreff: Nachtrag zur Anhörung Afibercept (2013-03-01-D-058)

Sehr geehrter Herr Hecken,

wir bedanken uns für den konstruktiven Dialog bei der gestrigen Anhörung zu Afibercept in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.

Bezüglich der neu eingeführten Methodik zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse durch das IQWiG möchten wir die zusammenfassende Aussage von Herrn Dr. Kaiser nicht unkommentiert lassen, dass sich dadurch die Gesamtaussage zum Schadenspotential nicht ändern würde.

Aus unserer Sicht ist diese Aussage so nicht zutreffend.

Wie Sie der folgenden Tabelle entnehmen können, führt die neu eingeführte Betrachtungsweise des IQWiG bei der Bewertung der „unerwünschten Ereignisse Grad 3 und 4“ über die Betrachtung der Ereignisse und Gegenereignisse zu einem „beträchtlichen“ bis „erheblichen“ Schaden. Legt man hingegen die bisherige Methodik des IQWiG zugrunde, wird durch Afibercept lediglich ein größerer Schaden von „beträchtlichem Ausmaß“ verursacht. (jew. Zeile 1 der Tabellen)

Bei der Bewertung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ nimmt das IQWiG nicht wie bisher eine Kategorisierung als „nicht- schwerwiegendes Symptom“, sondern als „schwerwiegendes Symptom“ vor und errechnet dadurch bedingt einen „erheblichen“ Schaden. Wir gehen in Anlehnung an die bisher praktizierte Methodik davon aus, dass für Afibercept von einem größeren Schaden von „beträchtlichem“ Ausmaß ausgegangen werden kann. (jew. Zeile 2 der Tabellen) Inkonsistenterweise berechnet hier das IQWiG nicht das Gegenereignis wie beim Endpunkt „unerwünschten Ereignisse Grad 3 und 4“. An dieser Stelle würde Afibercept auch unter Beibehaltung der Kategorisierung als „schwerwiegendes Symptom“ lediglich einen „beträchtlichen“ Schaden aufweisen.

Zusammengefasst heißt das: Durch die neu eingeführte Methodik des IQWiG, die zusätzlich nicht konsequent durchgehalten wird, wird ein „erheblicher“ Schaden festgestellt. Nach der bisher praktizierten Methodik müsste ein maximal „beträchtlicher“ Schaden über alle Endpunkte hinweg festgestellt werden. Die Aussage, durch die neue Sichtweise hätte sich am Ergebnis nichts geändert, ist somit nicht nachvollziehbar.

Tabelle bisherige IQWiG- Methodik:

<u>VERTRÄGLICHKEITS- ENDPUNKTE:</u>	<u>Endpunktkategorie</u>	<u>- bisherige IQWiG- Methodik – Relatives Risiko (RR) für das Ereignis</u>
Schwere UEs (CTC-Grade 3 und 4)	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkung	RR = 0,75, [0,70 ; 0,81] „beträchtlicher“ Schaden⁽¹⁾
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	<u>Nicht</u> schwerwiegende / schwere Nebenwirkung ⁽²⁾	RR = 0,45, [0,35 ; 0,58] „beträchtlicher“ Schaden⁽¹⁾

⁽¹⁾ zusätzlicher Schaden, Ausmaß gemäß IQWiG-Methodologie (s. Ticagrelor-Nutzenbewertung A11-02, Anhang A)

⁽²⁾ Endpunktkategorie wie in anderen Nutzenbewertungen (z. B. onkologische Präparate Cabazitaxel, Ipilimumab)

Tabelle neu eingeführte IQWiG- Methodik:

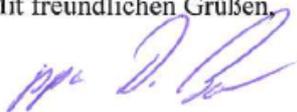
<u>VERTRÄGLICHKEITS- ENDPUNKTE:</u>	<u>Endpunktkategorie</u>	<u>- neu eingeführte IQWiG- Methodik – Relatives Risiko (RR) für das Ereignis und Relative Chance (RC) für Gegenereignis</u>
Schwere UEs (CTC-Grade 3 und 4)	Schwerwiegende / schwere Nebenwirkung	RR = 0,75, [0,70 ; 0,81] RC = 0,44, [0,36 ; 0,54] „beträchtlicher“ bis „erheblicher“ Schaden
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	schwerwiegende / schwere Nebenwirkung	RR = 0,45, [0,35 ; 0,58] RC = vom IQWiG nicht berechnet „erheblicher“ Schaden

Zusätzlich möchten wir noch unsere Aussage auf die Frage von Frau Dr. Grell zum Thema zerebrale Metastasen präzisieren. Wie erwähnt, waren Hirnmetastasen ein Ausschlusskriterium für den Einschluss in die VELOUR Studie (s. Clinical Study Report). Es bestehen jedoch aus den bisherigen Erfahrungen mit Aflibercept keinerlei Sicherheitsbedenken zur Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen. Somit sind diese in der Fachinformation nicht als Kontraindikation erwähnt.

Dieses Schreiben senden wir nachrichtlich auch an Herrn Dr. Kaiser.

Frau Dr. Grell werden wir hinsichtlich ihrer Fragen natürlich ebenfalls informieren.

Mit freundlichen Grüßen,



ppa. Prof. Dr. med. W. Dieter Paar



i.V. Dr. med. Stephanie Rosenfeld

Kopie

IQWiG · Im Mediapark 8 (KölnTurm) · D-50670 Köln

**vorab per E-Mail: stephanie.rosenfeld@sanofi.com
dieter.paar@sanofi.com**

Sanofi-Aventis GmbH
Dr. med. Stephanie Rosenfeld
Prof. Dr. med. W. Dieter Paar
Potsdamer Straße 8
10785 Berlin

Institutsleitung
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Postanschrift
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
D-50670 Köln

Ihre Ansprechpartner
Dr. Thomas Kaiser
Ressort Arzneimittelbewertung
Telefon +49-221/3 56 85-250
Telefax +49-221/3 56 85-1
E-Mail: thomas.kaiser@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de
www.gesundheitsinformation.de

17.07.2013

A13-08 DK/TK

Ihr Schreiben vom 10.07.2013, Anhörung zu Aflibercept (2013-03-01-D-058)

Sehr geehrte Frau Dr. Rosenfeld, sehr geehrter Herr Professor Paar,

vielen Dank für Ihr Schreiben im Nachgang zur Anhörung zu Aflibercept vom 10.7.2013.

Sie merken an, dass meine in der Anhörung getätigte Aussage, durch die neue Sichtweise habe sich das Ergebnis nicht geändert, nicht nachvollziehbar sei. Zur Klarstellung möchte ich daran erinnern, dass sich meine Aussage in der Anhörung auf das Gesamtergebnis der Bewertung nach der Abwägung bezogen hat (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Aflibercept).

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Thomas Kaiser
Ressortleiter
(nach Diktat verreist)

Kopie:

Thomas Müller
Abteilung Arzneimittel, G-BA

3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach §35a SGB V
Vorgang: 2012-B-019 (Aflibercept)**

Stand: Juni 2012

Indikation für die Recherche:

“(Oxaliplatin-vorbehandeltes) metastasiertes Kolorektalkarzinom”

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Irinotecan, Oxaliplatin, 5-FU, Capecitabin, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007 bis 2012 eingeschränkt und die Recherche am 16.05.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 326 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 28 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden eingeschlossen.

Ergänzend wurde ein Dokument des NICE zu möglichen Komparatoren von Aflibercept identifiziert und eingeschlossen (NICE. Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral). 2011)

Cochrane Reviews	
<p>Best et al. <u>Palliative chemotherapy</u> for advanced or metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD001545</p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren: “Chemotherapy is effective in prolonging time to disease progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. The survival benefit may be underestimated by this meta-analysis, as a proportion of patients in the control arms of some trials received chemotherapy. No age related differences were found in the effectiveness of chemotherapy, but elderly patients were under represented in trials. Treatment toxicity and impact upon quality of life and symptom control have been inadequately assessed in the majority of trials and further research is needed to clarify the palliative benefit of chemotherapy.”</p> <p>Anmerkung: keine Hinweise zur Second-line Chemotherapie</p>
<p>Roqué i Figuls et al. <u>Second-line chemotherapy</u> in advanced and metastatic CRC. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006875</p>	<p>Systematischer Review. 7 RCTs eingeschlossen. <u>Second-line Chemotherapie vs. Best Supportive Care</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Second-line Irinotecan Monotherapie zeigt vs. BSC (refraktäre Patienten nach 5-FU) einen stat. signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (9,2 Monate vs. 6,5 Monate, p=0,0001). <p><u>Wirksamkeit von Irinotecan-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigt Second-line Irinotecan vs. 5-FU statistisch signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben mit einem medianen Überleben von 10,8 vs. 8,5 Monaten (p=0,03). Irinotecan führte zu signifikant mehr Fällen des neutropenischen Fiebers, Erbrechen und Diarrhö. 5-FU führte zu signifikant höherer neurologischer Toxizität. <p><u>Wirksamkeit von Oxaliplatin-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• nicht übernommen <p>• Zusammenfassung der Autoren: „Second-line chemotherapy (irinotecan) showed moderate benefits in overall survival and progression-free survival over Best Supportive Care (BSC) and fluorouracil (5-FU). Fractionated administration has not proven to be more beneficial and is more toxic. Definitive results concerning the benefits and risks of oxaliplatin are pending publication.”</p>

<p>Wagner et al. <u>Anti-angiogenic therapies</u> for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005392.</p>	<p><u>Second-line Therapie mit vs. ohne Bevacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab+FOLFOX-4 (nach Vorbehandlung mit 5-FU und Irinotecan) zeigt in einem RCT einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (HR 0,75; 95% KI 0,63-0,89, p=0,001). Dies korreliert mit dem Anstieg der medianen Überlebensdauer von 10,8 auf 12,9 Monate und Überlebensraten von 43% auf 56%(1 Jahr) und von 15% auf 22% (2 Jahre). • Die Behandlung mit Bevacizumab nicht statistisch signifikant unterschiedlich bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität und 60-Tage Mortalität. • Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie ohne Bevacizumab bei folgenden Toxizität-Outcomes: Any adverse events (Grade 3 or 4), Hypertonie (Grade 3 or 4), Blutungen (Grade 3 or 4).
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Clarke et al. <u>Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy</u> for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis. Eur J Cancer 2011; 47 (12): 1826-36.</p>	<p>Phase II RCT (DaVINCI) und ein systematischer Review (mit Meta-Analyse) zum Einsatz von Irinotecan vs. FOLFIRI als Second-line Therapie (davon 70% bzw. 77% mit Oxaliplatin vorbehandelt).</p> <p>Ergebnis des RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Gesamtüberleben HR 0,72 (95% KI 0,46-1,12) • Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,46 (95% KI 0,13-1,67) • Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,10-0,81) • Any Toxicity (Grad 4 oder 4) OR 0,95 (95% KI 0,41-2,23) <p>Ergebnis der Meta-Analyse aus 3 RCTs: <u>DaVINCI</u>, ein RCT nach Vorbehandlung mit Oxaliplatin (<u>Graeven et al.</u> A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. <i>Onkologie</i> 2007; 30(4):169-74) und ein RCT nach einer Vorbehandlung (<u>Seymour et al.</u> Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2007 Jul 14;370(9582):143-52.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Gesamtüberleben nach 6 Monaten HR 0,92 (95% KI 0,51-1,67) • Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,45 (95% KI 0,27-0,75) • Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,13-0,60) <p>Anmerkung: Ergebnisse der Meta-Analyse mit unkontrollierten Studien nicht übernommen.</p>
<p>Ibrahim et al. <u>Cetuximab-based therapy</u> for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis 2010; 25 (6): 713-21</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 10 Studien eingeschlossen, darunter ein RCT zu Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> 359:1757-1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001).
<p>Ibrahim et al. Clinical outcome of <u>panitumumab</u> for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol 2011; 28 Suppl 1 S310-S317.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 4 RCTs eingeschlossen, darunter ein zu Panitumumab in der späteren Therapiesequenz und ein RCT in der Second-Line Therapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(10):1626-34; <u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2010; 28(31): 4706-13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse aus den oberen 2 RCTs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben.
<p>Lin et al. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter 4 RCTs (Wild-Typ) nach Vorbehandlung eingeschlossen. Ein RCT zu Panitumumab nach mind. 2 Chemotherapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(10):1626-34), ein RCT zu</p>

<p>outcomes of <u>anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy</u>: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2011; 10 (1): 63-9.</p>	<p>Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u>, 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765), ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (EPIC Trial, siehe Sobrero et al. 2008) und ein RCT zu Panitumumab in der Second-Line Therapie (<u>Peeters et al.</u>, Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen Meta-Analyse zur Therapie nach Vorbehandlung (als Second-line Therapie aufgeführt) zeigt keinen stat. sign. Vorteil für die Anti-EGFR Therapie im Gesamtüberleben (OR 0,74, KI: 0,27-2,06).
<p><u>Liu et al.</u> <u>Cetuximab</u>-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Colorectal Dis 2010; 12 (5): 399-406.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u>, EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.) und ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u>, Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Meta-Analyse aus oberen zwei RCTs zeigt einen statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab mit HR 0,90 (KI 95%: 0,81-1,00, Heterogenität p=0,056)
<p><u>Oostendorp et al.</u> Systematic review of benefits and risks of second-line <u>irinotecan monotherapy</u> for advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs 2010; 21 (8): 749-58.</p>	<p>Systematischer Review mit 30 eingeschlossenen Studien (25 Phase II und 5 Phase III Studien). Die Ergebnisse der Studien werden nur für einzelne Studienarme mit Irinotecan-Monotherapie berichtet (kein Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet).</p>
<p><u>Petrelli et al.</u> <u>Cetuximab and panitumumab</u> in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (7): 823-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Von den eingeschlossenen Studien ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u>, 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765) und zwei RCTs zu Panitumumab in der Second-line Therapie oder einer späteren Therapiesequenz (<u>Amado et al.</u>, Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34.; <u>Peeters et al.</u>, Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13).</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analyse zu den oberen drei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab oder Panitumumab (HR 0,78, 95% KI: 0,57-1,06, p=0,11, I²=78%). • Anmerkung: von den drei eingeschlossenen Studien zeigt sich nur in der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001).
<p><u>Tol et al.</u> <u>Monoclonal antibodies</u> in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. Clin Ther 2010; 32 (3): 437-53.</p>	<p>Systematischer Review. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u>, EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.), ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u>, Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.) und ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u>, Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008. Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Jonker et al. 2007 mit Median 6,1 Monate vs. 4,6 Monate bzw. HR 0,77; 95% KI 0,64 bis 0,92, p=0,005. Kein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS bei van Cutsem et al. 2007 (Anmerkung: auch kein sign. Unterschied beim Gesamtüberleben).
<p>Vale et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Panitumumab in der Second-line Therapie (Peeters et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13), ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (Van Cutsem et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.) und ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (Karapetis et al. 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab im RCT von Peeters et al. 2010. Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab bei van Cutsem et al. 2007. in der Studie von Karapetis et al. 2008 zeigt sich ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001). Meta-Analyse zum Gesamtüberleben aus 2 RCTs von Karapetis et al. 2008 und van Cutsem et al. 2007 (als Third-line Therapie aufgeführt) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil HR = 0,76, 95% KI 0,62–0,92, p = 0,006, I²=88%
<p>Welch et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21 (6): 1152-62.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Ein RCT zu Bevacizumab+FOLFOX vs. Bevacizumab in der Second-line Therapie (nach Vorbehandlung mit Irinotecan und 5-FU) eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlussfolgerung der Autoren (Ausschnitt): “The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy also improves survival for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment.” <p>Anmerkung: vgl. Wagner et al. 2009 und Welch et al./CCO 2008.</p>
<p>Zhang et al. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (8): 1025-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (Sobrero et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311–2319.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008.

RCTs	
	- Keine eingeschlossen

Leitlinien	
<p>Schmiegel 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). Z Gastroenterol 2008; 46 1-73.</p> <p>siehe auch: Schmiegel et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008] S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol 2008; 46 (8): 799-840.</p>	<p><u>Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation</u> <u>Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> „Aufgrund unzureichender Evidenz soll <u>mit Ausnahme</u> der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie <u>keines der oben beschriebenen</u> Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie <u>weiter appliziert</u> werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.“ Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens. <p><u>Aufgeführte Kombinationstherapien in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin Irinotecan + Cetuximab Ausschnitt aus dem Hintergrundtext: Die EPIC-Studie untersuchte die Effektivität dieser Kombination bei Patienten, die unter einer oxaliplatinbasierten Therapie progredient waren. In dieser Phase-III-Studie wurden die Patienten entweder mit Cetuximab + Irinotecan (n = 648) oder mit Irinotecan mono (n = 650) behandelt. Die Ansprechraten waren bei Erhalt einer Kombinationstherapie signifikant verbessert (16,4 vs. 4,2% p < 0,0001). Das mediane PFS verlängerte sich mit der Verfügbarkeit von Cetuximab von 2,6 Monate auf 4,0 Monate (HR: 0,692, p < 0,0001). Das mediane Gesamtüberleben als primärer Endpunkt war in beiden Armen vergleichbar, da nach Progression ein „crossover“ in den anderen Studienarm gestattet war (10,7 vs. 10 Monate, Hazard Ratio für das Gesamtüberleben = 0,975, 95% CI: 0,854 –1,114, p = 0,71). Eine begleitende Lebensqualitätsanalyse ergab eine Verbesserung für den allgemeinen Gesundheitsstatus (p = 0,047) und für funktionelle und individuelle Symptome (Fatigue, Nausea/Vomitus [p < 0,0001], Schmerz [p < 0,0001]) im Kombinationsarm, sodass vorbehaltlich der Zulassung bei symptomatischen Patienten diese Kombination erwogen werden kann. Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab
<p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008</p> <p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Colon cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008</p>	<p>Anmerkung: keine expliziten Hinweise zur Behandlung nach einer vorangegangenen Chemotherapie.</p>
<p>Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 2007</p>	<p>“Palliative treatment using fluoropyrimidines alone or 5FU in combination with oxaliplatin or Irinotecan are NICE approved for the treatment of metastatic colorectal cancer.” (GoR A)</p>

<p>NICE Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal Cancer. (CG 131) 2011</p> <p>auf der Basis von: NICE Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. 2011</p> <p>Hinweis: ersetzt die TA93 „Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for advanced colorectal cancer“ Stand: 2005 basierend auf Hind et al. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12 (15): iii-162.</p>	<p><u>Chemotherapy for advanced and metastatic colorectal cancer</u> <u>Oxaliplatin and irinotecan in combination with fluoropyrimidines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “When offering multiple chemotherapy drugs to patients with advanced and metastatic colorectal cancer, consider one of the following sequences of chemotherapy unless they are contraindicated: <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX (folinic acid plus fluorouracil plus oxaliplatin) as first-line treatment then single agent irinotecan as second-line treatment <i>or</i> - FOLFOX as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment <i>or</i> - XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment.” <p>Verweis der Autoren zu FOLFIRI: “At the time of publication (November 2011), irinotecan did not have UK marketing authorisation for second-line combination therapy. Informed consent should be obtained and documented.”</p>
<p>NICE Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. (TA 212) 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is not recommended for the treatment of metastatic colorectal cancer.”
<p>NICE Colorectal cancer (metastatic) 2nd line - cetuximab, bevacizumab and panitumumab (review) (TA242) 2012</p> <p>Hinweis: Ersetzt TA 150 “Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy.” (Stand: 2008) und TA 118 “Bevacizumab and cetuximab for the treatment of</p>	<p>Alternativer Titel: “Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.”

<p>metastatic colorectal cancer." (Stand: 2007)</p>	
<p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Colon Cancer. Version 3.2012</p> <p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Rectal Cancer. Version 3.2012</p>	<p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> <u>Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</u> <u>Therapieoptionen nach erster Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOX±Bevacizumab oder CapeOX±Bevacizumab oder FOLFOX±Panitumumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI oder - Irinotecan oder - FOLFIRI+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) oder - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOXIRI:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) erwogen werden. (GoR 2b) <p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> Anmerkung: keine Oxaliplatin Initialbehandlung vorgesehen</p> <p>Anmerkung: nur Therapieoptionen nach Vorbehandlung mit einer Oxaliplatin-haltigen Therapie übernommen. Identische Empfehlungen in der „Colon Cancer“- und „Rectal Cancer“-Leitlinie.</p>
<p>SIGN Diagnostic and management of colorectal cancer. 2011</p>	<p><u>Management der Patienten mit dem kolorektalen Karzinom</u> <u>Second-line Chemotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Second line chemotherapy should be considered for patients with metastatic colorectal cancer with good performance status and adequate organ function." (GoR: A) • "Irinotecan should be used as second line therapy following first line oxaliplatin (or vice versa)." (GoR: A) <p>Hintergrundtext: "Decisions regarding second line therapy for patients with metastatic colorectal cancer depend on patient symptoms, overall fitness and previous chemotherapy exposure. In patients with metastatic colorectal cancer previously treated with 5-FU, irinotecan has been found to improve overall survival by approximately two months compared to best supportive care. Tumour-related symptoms and pain-free survival were significantly better, although there was a higher incidence of neutropaenia, nausea, vomiting and diarrhoea. Irinotecan has also been shown to improve overall survival by approximately two months compared to 5-FU. Irinotecan is sometimes used as part of second line combination therapy, but this is currently an unlicensed use. The addition of oxaliplatin to 5-FU improves response rate compared to 5-FU alone in patients previously treated with 5-FU/leucovorin/Irinotecan."</p> <p><u>Biologische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Cetuximab should be considered in combination with 5-FU/leucovorin/oxaliplatin or 5-FU/leucovorin/irinotecan chemotherapy for patients with unresectable liver metastases if patients fulfil the SMC criteria. The use of cetuximab in combination with oxaliplatin and capecitabine cannot currently be recommended." (GoR: B)
<p>Van Cutsem et al. / ESMO Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v93–v97, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "Second-line chemotherapy should be proposed for patients with good performance status and adequate organ function. • In patients refractory to a fluoropyrimidine in monotherapy, second-line treatment must consist of a combination with oxaliplatin or irinotecan. • <u>In patients refractory to FOLFOX or CAPOX, an irinotecan-based regimen is proposed in the second-line treatment. Irinotecan monotherapy (350 mg/m² q3weeks) and FOLFIRI are options.</u> There is no strong evidence that 5-FU significantly increases the activity of irinotecan in this setting, but there are clear safety advantages of the FOLFIRI regimen, compared with irinotecan monotherapy. • In patients refractory to FOLFIRI, FOLFOX or CAPOX is proposed as second-line treatment [I, B].

	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab improves also the survival and progression-free survival in combination with FOLFOX in second-line treatment [I, B]. • There is no strong evidence for postprogression continuation of bevacizumab. Bevacizumab is usually continued in combination with a cytotoxic agent (fluoropyrimidine alone 6 oxaliplatin or irinotecan) until progression, toxicity or until the metastases are resectable. • <u>The anti-EGFR antibodies cetuximab and panitumumab are active as single agent in chemorefractory metastatic CRC. The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to KRAS wildtype tumours [I, B].</u> • It has been shown that cetuximab improves the survival of chemorefractory patients compared with best supportive care (BSC) [I, B]. Panitumumab improves the progression-free survival compared with BSC in chemorefractory metastatic KRAS wild-type CRC [I, B]. The panitumumab trial did not show a survival difference due to the cross-over design of the trial. <u>The combination of cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab monotherapy in chemorefractory patients [II, A].</u> • <u>The progression-free survival and response rate were improved for the combination cetuximab/irinotecan compared with irinotecan alone in the second-line treatment of metastatic CRC [I, B].</u> • <u>The panitumumab studies in first- and second-line treatment of KRAS wild-type metastatic CRC also showed an increased progression-free survival for panitumumab when combined with FOLFOX in first-line treatment and an increased response rate and progression-free survival when combined with FOLFIRI in second-line treatment. No survival advantage has been shown in these trials [I, B]."</u>
<p>Welch et al. / Cancer Care Ontario (CCO) The Role of Bevacizumab (Avastin®) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Guideline Recommendations 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy is also recommended for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment. • The role of continuing bevacizumab after disease progression on a bevacizumab-containing regimen is not clear due to the absence of evidence. Therefore, the continuation of bevacizumab in patients who have progressed on this therapy cannot currently be recommended outside of clinical trials." <p>Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX ± Bevacizumab nach First-line FOLFIRI • FOLFIRI ± Bevacizumab nach First-line FOLFOX • Irinotecan

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>NICE Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral). 2011</p>	<p>Genannte Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan in Kombination mit Fluorouracil-basierter Therapie • Irinotecan Monotherapie

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Medline (Pub Med) am 16.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	130262
#2	Search (((((((("cancer"[Title]) OR "cancers"[Title]) OR "tumor"[Title]) OR "tumors"[Title]) OR "tumour"[Title]) OR "tumours"[Title]) OR "neoplasm"[Title]) OR "neoplasms"[Title]) OR "carcinoma"[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR "adenocarcinoma"[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]	1137943
#3	Search (((("colorectal"[Title]) OR "rectal"[Title]) OR "rectum"[Title]) OR "colon"[Title]) OR "bowel"[Title]) OR "large intestine"[Title]	151870
#4	Search (#2) AND #3	75102
#5	Search (#1) OR #4	138985
#6	Search ("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "colorectal surgery/therapy"[MeSH Terms]	16785
#7	Search (((therapy[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR treatments[Title/Abstract]	3582895
#8	Search (#6) OR #7	3588700
#9	Search (#5) AND #8	47364
#10	Search "colorectal neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	1436
#11	Search "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]	140263
#12	Search (((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR advanced[Title/Abstract]) OR recurrent[Title/Abstract]) OR non resectable[Title/Abstract]) OR non-resectable[Title/Abstract]	620187
#13	Search ((#10) OR #11) OR #12	676881
#14	Search ((#5) AND #8) AND #13	19583
#15	Search HTA[Title/Abstract]	1151
#16	Search (technology[Title/Abstract]) AND report[Title/Abstract]	8266
#17	Search (technology[Title/Abstract]) AND assessment[Title/Abstract]	11064
#18	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	38890
#19	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3376
#20	Search (((meta-analyt*[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR "metaanalysis"[Title/Abstract]) OR metaanalyt*[Title/Abstract]	37654
#21	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	42436
#22	Search (((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	92181
#23	Search (#14) AND #22	277
#24	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis	140
#25	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis; Technical Report	141
#26	Search (#23) OR #25	325
#30	Search (#23) OR #25 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	197

Cochrane Library am 16.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees	4297
#2	(cancer*):ti or (tumor*):ti or (tumour*):ti or (neoplasm*):ti or (carcinoma*):ti	45979
#3	(adenocarcinoma*):ti	503
#4	(colorectal):ti or (colon):ti or (rectum):ti or (rectal):ti or (bowel):ti	9282
#5	(large intestine):ti	46
#6	(#2 OR #3)	46434
#7	(#4 OR #5)	9325
#8	(#6 AND #7)	4887
#9	(#1 OR #8)	6400
#10	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: DT	1368
#11	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: TH	354
#12	(therapy):ti,ab,kw or (therapeutic):ti,ab,kw or (therapies):ti,ab,kw or *therapy:ti,ab,kw or (treatment*):ti,ab,kw	426921
#13	(#10 OR #11 OR #12)	426921
#14	(#9 AND #13)	4039
#15	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: SC	50
#16	MeSH descriptor Neoplasm Metastasis explode all trees	3276
#17	(metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw or (recurrent):ti,ab,kw or (non resectable):ti,ab,kw	36150
#18	(non-resectable):ti,ab,kw	72
#19	(#15 OR #16 OR #17 OR #18)	36207
#20	(#14 AND #19)	1950
#21	(#20), from 2007 to 2012	541

Cochrane Reviews [35] | Other Reviews [54] | Trials [404] | Methods Studies [6] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [21] | Cochrane Groups [0]

#21: 21 Cochrane Reviews, 9 Other Reviews, 17 Technology Assessments in Datenbank importiert

Leitlinien-Recherche

Medline (PubMed) am 14.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	130191
#3	Search (colorectal or bowel or colon or rectum or rectal) and (cancer or tumor or tumors or tumour or tomours or carcinoma or carcinomas or adenocarcinoma or adenocarcinomas or adenoma or neoplasm or neoplasms)	206772
#4	Search (#2) OR #3	222364
#5	Search guideline[Title]	6164
#9	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	61104
#10	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	122
#11	Search (#5) AND #9	52
#12	Search (#10) OR #11	159

#12 – 64 Leitlinien in die Datenbank importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, TRIP und DAHTA per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen Kolorektalkarzinom, Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Darmkrebs, Colorectal Cancer, Bowel Cancer, colon cancer, rectum cancer in verschiedenen Variationen gesucht. Insgesamt wurden 326 Dokumente durch die Recherche gefunden.

Literatur:

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007.
http://www.acpghi.org.uk/assets/documents/COLO_guides.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C, Collaboration Colorectal Meta analysis. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (1): CD001545.

Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, Jeffrey GM, Tebbutt NC, Buck M, Lowenthal RM, Boland A, GebSKI V, Zalcbberg J, Simes RJ. Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. Eur J Cancer 2011; 47 (12): 1826-36.

Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC-NL). Colon Cancer. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008. <http://www.oncoline.nl/coloncancer>,
http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=598, Zugriff am 11.05.2012.

Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC-NL). Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008.
http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn_id=615&tab=1, Zugriff am 11.05.2012.

Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis 2010; 25 (6): 713-21.

Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol* 2011; 28 (Suppl 1): S310-S317.

Lin AY, Buckley NS, Lu AT, Kouzminova NB, Salpeter SR. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10 (1): 63-9.

Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2010; 12 (5): 399-406.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colon Cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/coloncancer.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Rectal cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Stand November 2011. London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence Review. London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. London: NICE, 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13291/52091/52091.pdf>, Zugriff am 14.05.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral) . London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13689/58587/58587.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy). Bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal guidance 118) Stand: Januar 2012. London: NICE, 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>, Zugriff am 16.05.2012.

Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT, Ottevanger PB. Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2010; 21 (8): 749-58

Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (7): 823-33.

Roqué I Figuls M, Solà I, Martín RM, López JJ, Bonfill C, X. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD006875.

Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühnbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann J-F, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. S3 Leitlinie "Koloirektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV,VI und VII). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1-73.

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (8): 799-840.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN, 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther* 2010; 32 (3): 437-53.

Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.002.

Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v93-v97.

Wagner AD, Arnold D, Grothey Axel AG, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (3): CD005392.

Welch S, Kocha W, Rumble RB, Spithoff K, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The role of bevacizumab (Avastin) combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2008. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-25f.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21 (6): 1152-62.

Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (8): 1025-33.