

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

#### **Ergebnisse**

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

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

#### ***Mortalität***

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

#### ***Nebenwirkungen***

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

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

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

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

### ***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

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