



**Aflibercept** (neues Anwendungsgebiet: kolorektal Karzinom)

Beschluss vom: 15. August 2013 gültig bis: unbefristet  
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 Endpunkten:<sup>1</sup>

<b>Mortalität</b>					
<b>Endpunkt</b>		<b>Aflibercept + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>Aflibercept+FOLFIRI vs. FOLFIRI</b>	
		N = 612	N = 614	<b>Absolute Differenz<sup>2</sup></b>	<b>HR [95 %-KI] p-Wert</b>
		<b>Medianes Gesamtüberleben [95 %-KI]</b>			
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
<b>Morbidität</b>					
Keine bewertbaren Daten vorhanden.					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
In der vorliegenden Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.					
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Endpunkt</b>		<b>Aflibercept + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>Aflibercept+FOLFIRI vs. FOLFIRI</b>	
		N = 611	N = 605	<b>Absolute Differenz<sup>2</sup></b>	<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
		<b>Ereignisanteil</b>			
UEs gesamt <sup>3</sup>		99,2 %	97,9 %		
SUEs <sup>4</sup>	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

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-08).

---

<sup>2</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

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

<sup>4</sup> 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<sup>®</sup> (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](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<sup>®</sup> 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 <sup>5</sup>	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 <sup>6</sup>	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

<sup>5</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

<sup>6</sup> 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 <sup>7</sup>	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 <sup>8</sup>	40 bis 500	180 mg/m <sup>2</sup>	340,2 mg	2 x 40 mg 1 x 300 mg	26	52 x 40 mg 26 x 300 mg
Folinsäure <sup>8</sup>	10 bis 1000	400 mg/m <sup>2</sup>	756,0 mg	1 x 800 mg	26	26 x 800 mg
5-Fluorouracil <sup>8</sup> (Bolus)	200 bis 10000	400 mg/m <sup>2</sup>	756,0 mg	1 x 1000	26	26 x 1000 mg
5-Fluorouracil <sup>8</sup> (Dauerinfusion)	200 bis 10000	2400 mg/m <sup>2</sup>	4536,0 mg	1 x 5000	26	26 x 5000 mg

<sup>7</sup> Dosis-Berechnung mit 75,6 kg Körpergewicht; 1,89 m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF).

<sup>8</sup> Identischer Verbrauch Aflibercept+FOLFIRI und FOLFIRI.

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	460,80 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 65,44 € <sup>10</sup> ]
	1045,19 € Zaltrap® 25 mg/ml; 200 mg Infusionslösungskonzentrat; 8 ml	912,46 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 130,88 € <sup>10</sup> ]
Irinotecan	106,56 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 40 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	88,07 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 16,64 € <sup>10</sup> ]
	643,77 € Irinotecan Accord 20 mg/ml; 300 mg Infusionslösungskonzentrat; 1 St.	561,50 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 80,42 € <sup>10</sup> ]
Folinsäure	304,32 € <sup>11</sup> 800 mg Injektionslösung; 1 St.	279,27 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 23,20 € <sup>10</sup> ]
5-Fluorouracil	16,34 € <sup>11</sup> 1000 mg Injektionslösung; 1 St.	14,07 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 0,42 € <sup>10</sup> ]
	33,69 € <sup>11</sup> 5000 mg Injektionslösung; 1 St.	30,04 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 1,80 € <sup>10</sup> ]

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<sup>11</sup> 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.