

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 – Regorafenib

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 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 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Regorafenib in der Fassung des Beschlusses vom 20. März 2014 (BAnz AT 25.04.2014 B4) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Regorafenib in dem Anwendungsgebiet „Regorafenib (Stivarga®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Regorafenib

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT 18.05.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.8.2013):

Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie CORRECT: Regorafenib vs. Best-Supportive-Care

Studie CONCUR: Regorafenib vs. Best-Supportive-Care (Teilpopulation)

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib		Kontrollgruppe Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Studie CORRECT Datenschnitt: 21.07.2011</i>	505	196 Tage [178; 222] 275 (54,5)	255	151 Tage [134; 177] 157 (61,6)	HR: 0,77 [0,64; 0,94] p = 0,011 AD: +45 Tage
<i>Datenschnitt: 13.11.2011</i>	505	194 Tage [177; 214] 369 (73,1)	255	152 Tage [134; 178] 197 (77,3)	HR: 0,79 [0,66; 0,94] p = 0,008 AD: +42 Tage
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	183 Tage [151; 403] 36 (72)	25	203 Tage [105; 266] 22 (88)	HR: 0,68 [0,40; 1,18] p = 0,186
<i>Meta-Analyse^c</i>					HR: 0,78 [0,66; 0,92] p = 0,003
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^d					
<i>Studie CORRECT</i>	505	59 Tage [57; 65] 430 (85,1)	255	52 Tage [51; 53] 241 (94,5)	HR: 0,49 [0,42; 0,58] p < 0,001 AD: +7 Tage
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	57 [56; 100] 46 (92,0)	25	52 Tage [44; 54] 24 (96,0)	HR: 0,32 [0,18; 0,57] p < 0,001 AD: +5 Tage

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dosierbewertung des IQWiG (A15-43), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD ^f [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
Symptome (EORTC QLQ-C30) ^{g,h}							
<i>Studie CORRECT</i>							
Fatigue	478	35,6 (25,0)	9,33 (1,79)	243	32,2 (23,6)	7,08 (1,89)	LS-MD: 2,26 [0,52; 4,00] p = 0,011 Hedges' g: 0,20 [0,05; 0,36]
Übelkeit und Erbrechen	478	8,5 (17,6)	2,24 (0,68)	243	6,8 (14,7)	3,00 (0,82)	LS-MD: -0,75 [-2,03; 0,52] p = 0,248
Schmerz	479	27,2 (28,1)	7,99 (1,64)	243	26,2 (29,1)	3,57 (1,80)	LS-MD: 4,42 [2,42; 6,43] p < 0,001 Hedges' g: 0,34 [0,18; 0,50]
Atemnot	476	20,2 (26,7)	6,22 (1,44)	243	17,3 (24,5)	4,88 (1,61)	LS-MD: 1,34 [-0,64; 3,32] p = 0,184
Insomnie	477	23,6 (28,2)	2,44 (1,55)	243	25,2 (29,9)	1,59 (1,73)	LS-MD: 0,84 [-1,29; 2,98] p = 0,439
Appetitverlust	478	24,9 (33,1)	12,33 (2,06)	243	20,3 (28,4)	7,18 (2,22)	LS-MD: 5,15 [2,83; 7,46] p < 0,001 Hedges' g: 0,34 [0,19; 0,50]
Obstipation	478	15,9 (25,5)	2,55 (0,85)	243	16,5 (26,8)	4,23 (1,11)	LS-MD: -1,68 [-3,65; 0,28] p = 0,093
Diarrhö	477	12,7 (22,9)	5,95 (0,89)	240	12,1 (21,9)	-1,17 (1,16)	LS-MD: 7,12 [5,07; 9,16] p < 0,001 Hedges' g: 0,54 [0,38; 0,70]
<i>Studie CONCUR</i>							
<i>keine verwertbaren Daten</i>							

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SD)	Effektschätzer: LS-MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
<i>Studie CORRECT</i>	472	67,3 (47,2)	-4,94 (k. A.)	235	65,8 (20,5)	-2,19 (k. A.)	LS-MD: -2,75 [-5,61; 0,11] p = 0,060 Hedges' g: -0,06 [-0,21; 0,10]
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	71,5 (17,4)	-2,52 (k. A.)	25	70,0 (18,5)	-4,38 (k. A.)	LS-MD: 1,87 [-4,17; 7,90] p = 0,543 Hedges' g: 0,14 [-0,34; 0,62]
<i>Meta-Analyse</i>							LS-MD: k. A. Hedges' g: -0,04 [-0,19; 0,11] p = 0,62
Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD ^f [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^{h,k}							
<i>Studie CORRECT</i>							
Globaler Gesundheitsstatus	476	62,6 (21,6)	-7,83 (1,5)	240	64,7 (22,4)	-6,23 (1,59)	LS-MD: -1,61 [-3,1; -0,11] p = 0,035 Hedges' g: -0,17 [-0,32; -0,01]
Physische Funktion	477	78 (19,7)	-6,91 (1,57)	243	79,7 (19,6)	-4,46 (1,65)	LS-MD: -2,44 [-3,91; -0,98] p = 0,001 Hedges' g: -0,26 [-0,41; -0,10]
Rollenfunktion	478	74,5 (29,3)	-13,27 (2,29)	243	77,6 (27,3)	-7,78 (2,4)	LS-MD: -5,49 [-7,57; -3,41] p < 0,001 Hedges' g: -0,41 [-0,56; -0,25]

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD [†] [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
Emotionale Funktion	477	78,2 (20,8)	-2,37 (1,33)	241	79,3 (20,0)	0,5 (1,43)	LS-MD: -2,87 [-4,38; -1,37] p < 0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,45; -0,14]
Kognitive Funktion	477	88,7 (15,8)	-4,46 (1,16)	241	87,3 (16,6)	-2,15 (1,25)	LS-MD: -2,31 [-3,63; -1,00] p < 0,001 Hedges' g: -0,27 [-0,43; -0,12]
Soziale Funktion	477	77,3 (25,7)	-7,45 (1,82)	241	80,5 (24,3)	0,19 (1,96)	LS-MD: -7,64 [-9,63; -5,64] p < 0,001 Hedges' g: -0,59 [-0,75; -0,43]
Finanzielle Schwierigkeiten	476	15,6 (26,2)	0,22 (0,53)	240	13,6 (23,8)	-0,57 (0,82)	LS-MD: 0,79 [-0,92; 2,50] p = 0,363
<i>Studie CONCUR</i>							
<i>keine verwertbaren Daten</i>							
Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nebenwirkungen							
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
<i>Studie CORRECT</i>	500	139 Tage [127; 169] 219 (43,8)		253	109 Tage [90; n. e.] 100 (39,5)		HR: 0,91 [0,72; 1,16] p = 0,465
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	429 Tage [120; n. e.] 17 (34)		25	n. e. [37; n. e.] 7 (28)		HR: 1,06 [0,43; 2,60] p = 0,903
<i>Meta-Analyse</i>							HR: 0,92 [0,73; 1,17] p = 0,50

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
<i>Studie CORRECT</i>	500	498 (99,6)	253	245 (96,8)	–
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	50 (100)	25	22 (88)	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
<i>Studie CORRECT</i>	500	390 (78,0)	253	124 (49,0)	RR: 1,59 [1,39; 1,82] p < 0,001 AD: +29 %
<i>Studie CONCUR^b</i>	keine verwertbaren Daten ^l				
Therapieabbruch wegen unerwünschte Ereignisse					
<i>Studie CORRECT</i>	500	88 (17,6)	253	32 (12,7)	RR: 1,39 [0,96; 2,03] p = 0,081
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	5 (10)	25	0 (0)	RR: 5,61 [0,32; 97,56] p = 0,114
<i>Meta-Analyse</i>					RR: 1,42 [0,98; 2,07] p = 0,06
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Diarrhö mit CTCAE-Grad 3					
<i>Studie CORRECT</i>	500	41 (8,2)	253	5 (2,0)	RR: 4,15 [1,66; 10,37] p < 0,001 AD: +6,2 %
<i>Studie CONCUR^b</i>	keine verwertbaren Daten ^l				
Fatigue mit CTCAE-Grad 3					
<i>Studie CORRECT</i>	500	75 (15,0)	253	21 (8,3)	RR: 1,81 [1,14; 2,86] p = 0,009 AD: +6,7 %
<i>Studie CONCUR^b</i>	keine verwertbaren Daten ^l				

Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Exanthem mit CTCAE-Grad 3					
<i>Studie CORRECT</i>	500	29 (5,8)	253	1 (0,4)	RR: 14,67 [2,01; 107,10] p < 0,001 AD: +5,4 %
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	3 (6)	25	0 (0)	RR: 3,57 [0,19; 66,52] p = 0,256
<i>Meta-Analyse</i>					RR: 9,39 [1,81; 48,60] p = 0,008
Hand-Fuß-Syndrom mit CTCAE-Grad 3					
<i>Studie CORRECT</i>	500	83 (16,6)	253	1 (0,4)	RR: 42,00 [5,88; 299,93] p < 0,001 AD: +16,2 %
<i>Studie CONCUR^b</i>	50	7 (14)	25	0 (0)	RR: 7,65 [0,45; 128,74] p = 0,053
<i>Meta-Analyse</i>					RR: 23,91 [4,64; 123,15] p < 0,001
<p>a: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b: Relevante Teilpopulation der Studie CONCUR: Patienten, die entsprechend der Vortherapie laut vorliegenden Anwendungsgebiet vorbehandelt waren</p> <p>c: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studie CONCUR und des Datenschnitts vom 13.11.2011 der Studie CORRECT</p> <p>d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>e: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>f: Mittlerer Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit, basierend auf einem gemischten Modell für Messwiederholungen (MMRM). Der Faktor Visit geht als zufälliger Effekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet die Faktoren Baseline-Wert, Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag.</p> <p>g: positive Veränderungen entsprechen einer Verschlechterung (auf einer Skala von 0 bis 100)</p> <p>h: Daten aus dem Addendum des IQWiG A16-06 zur Dossierbewertung A15-43</p> <p>i: Anzahl Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem späteren Zeitpunkt</p> <p>k: negative Veränderungen entsprechend einer Verschlechterung (auf einer Skala von 0 bis 100)</p> <p>l: Aufgrund der Heterogenität werden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nur aus der Studie CORRECT herangezogen</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; LS-MD: Least Square-Mittelwertdifferenz; LS-MW: Least Square-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

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

ca. 6 900 bis 12 200 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 Stivarga® (Wirkstoff: Regorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 wurden entgegen der Versorgungsrealität in den zugrunde liegenden Studien nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regorafenib	39 394,16 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken