

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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 20. März 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Regorafenib ist der 1. Oktober 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Oktober 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 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 Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums 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 Absatz 7 VerfO festgeleg-

ten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Regorafenib 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 Regorafenib (Stivarga®) gemäß Fachinformation:

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.

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.

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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, Calciumfolinat, Oxaliplatin, Irinotecan, Mitomycin, Bevacizumab, Aflibercept, Cetuximab, Panitumumab
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Aflibercept:
Aflibercept (Zaltrap®) ist in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.
Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen von Aflibercept wie folgt bewertet: 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.
- 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. Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Therapieregime in der Erstlinientherapie, als auch bis zu einem gewissen Punkt für nachfolgende Behandlungsstadien, liegt eine umfangreiche Evidenz vor. Für die in nationalen wie internationalen Leitlinien abgebildeten Therapieregime werden, als Bestandteil verschiedener Kombinationen oder teilweise als Monotherapie, die Wirkstoffe 5-FU (oder ein anderes Fluoropyrimidin), Irinotecan, Oxaliplatin, Bevacizumab sowie Anti-EGFR-Wirkstoffe verwendet. Für die initiale Behandlung soll grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Bei sequentieller Therapie mit den empfohlenen Therapieregimen kommt es in der Regel zur Anwendung aller genannten Wirkstoffe, sofern diese patientenindividuell geeignet sind. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen.
Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt ein Behandlungsstadium, in dem zuvor mit einer Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie, mit einer Anti-VEGF-Therapie sowie mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff, sofern geeignet, behandelt worden ist. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind für das sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt. Angesichts der fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation kommt daher Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 §

6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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 Regorafenib wie folgt bewertet:

Für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Regorafenib 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 moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der CORRECT-Studie vor, die auch der Zulassung von Regorafenib (Stivarga®) zugrunde liegt. Bei der CORRECT-Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Regorafenib gegenüber Placebo verglichen worden ist. In der Studie war Best-Supportive-Care in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie. Somit liegt ein direkter Vergleich von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vor.

In die Studie wurden 760 Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Regorafenib + BSC (505 Patienten) oder mit Placebo + BSC (255 Patienten) randomisiert zugeteilt worden sind. Es wurden Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom eingeschlossen, die zuvor mit zugelassenen Standardtherapien behandelt worden waren und deren Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie fortgeschritten ist. Die Lebenserwartung sollte mindestens 3 Monate betragen. Die derzeit noch laufende Studie wird multinational an 105 Zentren in Ost- und Westeuropa, einschließlich Deutschland, Nordamerika, Australien und Asien durchgeführt. Zu der Studie liegen 3 Datenschnitte vor, von denen der 2. Datenschnitt vom 21. Juli 2011 (Erreichung des primären Endpunkts: Gesamtüberleben) sowie der 3. Datenschnitt vom 13. November 2011 (Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des Cross-overs) für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Das Verzerrungspotential der CORRECT-Studie wird sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der Endpunkte als niedrig eingestuft. Demnach sind grundsätzlich Aussagen zum Zusatznutzen mit einer Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) der Kategorie "Hinweis" möglich. Um auf Basis von nur einer Studie im Ausnahmefall eine höhere Aussagesicherheit ableiten zu können, werden an die Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen gestellt. Diese Anforderungen werden für die CORRECT-Studie nicht als erfüllt angesehen.

In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1 eingeschlossen. Es ist jedoch davon auszugehen, insbesondere unter Berücksichtigung der hier vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation, dass die Patienten in der klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-Performance Status von 2 oder höher

aufweisen. Das mittlere Alter der Studienpopulation liegt mit 61 Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte kolorektale Karzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patienten, die laut Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Regorafenib infrage kommen, durchschnittlich älter sind als die Patienten in der Studie.² Hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland.

Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht berücksichtigt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der hier vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation, führen die fehlenden Aussagen zur Morbidität und zur Lebensqualität in der Beurteilung der dieser Bewertung zugrunde liegenden Endpunkte zu einer Unsicherheit bezüglich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Behandlung mit Regorafenib zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Best-Supportive-Care. Mit Datenschnitt vom 21. Juli 2011 lag das mediane Überleben in der Regorafenib-Gruppe bei 196 Tagen gegenüber 151 Tagen in der Best-Supportive-Care-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens um 45 Tage im Median erzielt worden ist (HR: 0,77, KI: 0,64; 0,94, p-Wert = 0,011). Dieses Ergebnis stimmt mit dem nachfolgenden Datenschnitt vom 13. November 2011 überein (medianes Überleben 194 Tage vs. 152 Tage; absolute Differenz: 42 Tage).

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation, in der die derzeit verfügbaren Standardtherapien ausgeschöpft worden sind und keine weiteren Behandlungsoptionen mit nachgewiesener Verlängerung des Überlebens zur Verfügung stehen, wird dies als eine relevante Verlängerung des Überlebens gewertet.

Morbidität

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

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (PFS)" zeigt für die Regorafenib-Gruppe eine statistisch signifikant verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit von 7 Tagen im Median gegenüber der Best-Supportive-Care-Gruppe. Zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung (8 Wochen) war es bereits bei mehr als 50 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einem Progress gekommen.³

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006

³ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

bildgebender Verfahren, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hiervon unberührt bleibt.

Objektive Tumoransprechrage (ORR) und assoziierte Endpunkte

Die Endpunkte "Objektive Tumoransprechrage (ORR)" sowie die assoziierten Endpunkte "Krankheitskontrollrate (DCR)" und "Dauer der Tumorstabilisierung" werden in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Lebensqualität

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität sind die vorgelegten Daten nicht ausreichend.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der CORRECT-Studie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erhoben. Bei den im Dossier vorgelegten Daten waren zum Ende der Behandlung nur für einen Teil der Patienten entsprechende Daten vorhanden. Der Ausfall in der Rücklaufquote der Fragebögen konnte dabei nicht überwiegend mit dem Versterben der Patienten erklärt werden.

In seiner Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer den "erwarteten" und "tatsächlichen" Rücklauf an Fragebögen pro Behandlungszyklus und zum Ende der Therapie dar. Die "tatsächliche" Rücklaufquote lag demnach zum Ende der Therapie bei ca. 72 bis 74 % (zum Zeitpunkt der verschiedenen Behandlungszyklen lag sie höher). Allerdings beziehen sich diese Quoten auf die als "erwartet" bezeichnete Population. Ausgehend von der Gesamtpopulation wird somit die Bezugsgröße für die Rücklaufquote auf die "erwartete" Population reduziert. Dabei wurden Patienten nicht berücksichtigt, die aus der Studientherapie ausgeschieden waren. Die genauen Gründe für das Ausscheiden werden nicht angegeben. Somit ist auch unklar, wie viele der nicht berücksichtigten Patienten verstorben waren. Bezogen auf die Gesamtzahl der randomisierten Patienten liegt der Rücklauf nur bei 52 bis 56 % in den Behandlungsgruppen und ist somit deutlich niedriger.

Zudem wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend Auswertungen zu Beginn des 2. Behandlungszyklus (entspricht etwa 4 Wochen nach Studienbeginn) auf Basis der lebenden Patienten vorgelegt. Diese isolierten Auswertungen sind nicht sinnvoll interpretierbar, da sie nur einen sehr kurzen Zeitraum der Behandlung abdecken. Im Übrigen geht aus den vorgelegten Daten für den 2. Behandlungszyklus hervor, dass hier der hohe Ausfall in der Rücklaufquote nur zu einem geringen Teil durch verstorbene Patienten erklärt werden kann.

Aufgrund der limitierten Aussagekraft der vorgelegten Daten zur Lebensqualität wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

In der CORRECT-Studie hat nahezu jeder Patient mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren, sowohl in der Regorafenib- (100 %) als auch in der Best-Supportive-Care-Gruppe (97,0 %). Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen lassen sich bezüglich einer vergleichenden Betrachtung auf Ebene des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse gesamt" keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Studie ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf (43,8 % bzw. 39,5 %).

Hinsichtlich der in der Studie beobachteten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) waren die mit Regorafenib behandelten Patienten statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 betroffen: 78,0 % in der Regorafenib-Gruppe vs. 49,0 % in der Best-Supportive-Care-Gruppe. Dabei ist der festgestellte Unterschied maßgeblich bedingt durch einzelne, schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad 3 nach CTCAE, die unter Regorafenib signifikant häufiger auftraten (Gruppenunterschied ≥ 5 %) – zu diesen zählen Hand-Fuß-Syndrom (16,6 % vs. 0,4 %), Diarrhoe (8,2 % vs. 2,0 %), Exanthem (5,8 % vs. 0,4 %), Fatigue (15,0 % vs. 8,3 %) und Hypertonie (7,6 % vs. 0,8 %). Der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 4 und 5 war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grade 4 und 5 war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den einzelnen CTCAE-Graden (CTCAE-Grad 1,2,3,4 und 5) ist anzumerken, dass jeweils nur das unerwünschte Ereignis mit dem höchsten CTCAE-Grad pro Patient in die Analyse eingegangen ist. Demzufolge sind bei der Auswertung eines bestimmten CTCAE-Grades solche Patienten nicht berücksichtigt worden, die zudem ein unerwünschtes Ereignis eines höheren Grades erlitten haben. Aufgrund dieser Auswertungsmethodik sind zum einen die Ergebnisse zu den CTCAE-Graden 1 und 2 nicht sinnvoll interpretierbar, da in Anbetracht der Ergebnisse zu den CTCAE-Graden ≥ 3 ein großer Anteil der Patienten nicht in die jeweilige Analyse eingegangen ist. Zum anderen bedeutet dies auch für den CTCAE-Grad 3, dass Patienten mit einem unerwünschten Ereignis eines höheren Schweregrades nicht berücksichtigt wurden. Daher können die Ergebnisse zum CTCAE-Grad 3 gegebenenfalls eine Unterschätzung des Anteils der Patienten darstellen, die tatsächlich ein CTCAE-Ereignis Grad 3 erfahren haben. Der festgestellte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird hiermit jedoch nicht infrage gestellt, da unerwünschte Ereignisse der nächst höheren Schweregrade (CTCAE-Grade 4 und 5) in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen auftraten.

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, lag in der Regorafenib-Gruppe bei 17,6 % und in der Best-Supportive-Care-Gruppe bei 12,6 %. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen treten schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad 3 nach CTCAE signifikant häufiger unter Regorafenib auf. Außer dem Endpunkt "schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3" zeigen alle weiteren Endpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Gesamtbewertung

In Anbetracht des Ergebnisses zur Mortalität liegt ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, der eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer aufzeigt. Gleichzeitig traten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad = 3) auf.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte in der vorliegenden Indikation, wie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur krankheitsbedingten Symptomatik, liegen keine geeigneten Daten vor, die berücksichtigt werden können. Eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität sowie Lebensqualität ist daher nicht möglich. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen, fortgeschrittenen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Regorafenib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundes-sozialgerichts (BSG) zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagegicherheit als nicht ausreichend: Daten zur Beurteilung der Krankheitssymptome (Morbidität) und valide Daten zur Bewertung der Lebensqualität liegen nicht vor.

In die CORRECT-Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0 oder 1 eingeschlossen. Insbesondere unter Berücksichtigung der hier vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms ist jedoch davon auszugehen, dass die Patienten in der klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-Performance Status von 2 oder höher aufweisen.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Regorafenib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten vorgelegt werden, die in einer klinischen Studie anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erhoben wurden und, bezüglich der bisherigen Nachweise zum Zusatznutzen von Regorafenib, neben der Mortalität und den Nebenwirkungen auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur Lebensqualität erlauben. Dabei soll die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu Studienbeginn einzuschließen sind. Darüber hinaus sollte im Sinne der Ergebnissicherheit die Therapiesituation jedes Patienten der Studienpopulation nach Möglichkeit erfasst werden. Dies soll sicherstellen, dass vor Einschluss in die Studie die bisher verfügbaren und im patientenindividuellen Fall anwendbaren Therapien (Vortherapien) entsprechend der Zulassungsformulierung ausgeschöpft worden sind.

Hierfür wird eine Frist von 18 Monaten als ausreichend angesehen. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von 18 Monaten nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Regorafenib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Regorafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Regorafenib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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 wird die in der Nutzenbewertung des IQWiG angegebene Spanne von 6600 bis 14 000 Patienten zugrunde gelegt. Durch die Spanne werden die verfügbaren minimalen und maximalen Angaben der bei der Herleitung verwendeten Daten berücksichtigt. Die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier liegt in diesem Bereich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib durch einen in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Patienten mit einem ECOG-Performance Status größer als 1 wurden entgegen der Versorgungsrealität in der CORRECT-Studie nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapie-dauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Best-Supportive-Care:

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib durchzuführenden "Best-Supportive-Care" nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden "Best-Supportive-Care" unterscheiden, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für "Best-Supportive-Care" entsprechend.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 11. Juni 2012, eingegangen am 12. Juni 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. August 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Oktober 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Regorafenib ist der 1. Oktober 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 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 Dokuments zum Wirkstoff Regorafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

Mit Schreiben vom 14. Februar 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Februar 2014 übermittelt.

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 11. März 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. Februar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Februar 2014 4. März 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken